

**Die Therapie des chronischen
Gelenkrheumatismus mit den
Chinolinderivaten Chloroquine
und Amodiaquin**

Peter Brech

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0005

**Die Therapie des chronischen
Gelenkrheumatismus mit den
Chinolinderivaten Chloroquine
und Amodiaquin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Brech

Schweinfurt/Main

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. R. MARX
Correferent:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1961



MEINEM VATER

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seitenzahl

E I N L E I T U N G	7
---------------------------	---

T E I L - A

THERAPIE DES CHRON. GELENKRHEUMATISMUS MIT CHINO- LINDERIVATEN	9
I. Entdeckung und Weiterentwicklung des Chloroquine .	9
II. Chloroquine bei nichtmalarischen Indikationen	9
III. Zur Chemie des Chloroquine	10
IV. Resorption, Speicherung und Ausscheidung nach ora- ler Applikation	12
V. Wirkungsmechanismus der Chinolinderivate beim chron. Gelenkrheumatismus	14
VI. Therapie des chron. Gelenkrheumatismus mit Chino- linen	16
VII. Ergänzungs-Therapie	21
VIII. Nebenwirkungen	22
IX. Therapie der Nebenwirkungen	25
X. Kontraindikationen	27
XI. Therapeutische Möglichkeiten der Chinoline (Übersicht)	28

T E I L - B

DER EINFLUSS VON CHLOROQUINE AUF DIE BILDUNG VON ANTI- KÖRPERN (Tierexperimentelle Untersuchung)	29
I. Allgemeine Vorbemerkungen	29
II. Plan und Methode	32
III. Verwendete Reagenzien	33
IV. Antistreptokinasebestimmung	33
V. Fibrinolyse- bzw. Antistreptokinasebestimmung im TEG	34
VI. Ergebnisse der Vorversuche	37
VII. Ergebnisse	37
VIII. Diskussion	39

T E I L - C

THERAPIE DES CHRON. GELENKRHEUMATISMUS MIT AMO-	
DIAQUIN (Eine 2 1/2 Jahre lang an der I. Med. Klinik, Mün-	
chen durchgeführte Studie)	
	40
I.	Vorbemerkung
	40
II.	Methode
	41
III.	Schwierigkeiten bei der Beurteilung des therapeuti-
	schon Effektes
	43
IV.	Beurteilung des therapeutischen Effektes
	44
V.	Das Krankengut
	46
VI.	Ergebnisse
	49
VII.	Analyse
	50
VIII.	Amodiaquin bei anderen allergisch-hyperergischen
	Erkrankungen (Ergebnisse)
	54
IX.	Nebenwirkungen
	55
X.	Einlagerungen von Amodiaquin in der Cornea und
	andere Nebenwirkungen am Auge
	57
XI.	Zusammenfassung
	65
XII.	Beurteilung und Schluß
	67

T E I L - D

A N H A N G	
	71
I.	Kasuistik
	71
II.	Literaturverzeichnis
	138

"Das höchst und das erst Buch
aller Arznei heißt Sapientia,
und das ist Sapientia, daß
einer wisse und nit wähne."
(PARACELsus, 1538 Labyrinthus
Medicorum)

E I N L E I T U N G

Der Gelenkrheumatismus ist wahrscheinlich so alt wie die Menschheit selbst. Man findet schon an praehistorischen menschlichen Skeletten die typischen degenerativ entzündlichen Veränderungen. Wie wir wissen, waren die Ägypter und Römer von ihm geplagt, und ihre hochentwickelte Badekultur wird nicht zuletzt auch hierdurch beeinflußt worden sein.

Heute ist der Rheumatismus eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und weiter verbreitet als Tuberkulose, Diabetes, Krebs und Herzkrankheiten zusammen (COMROE). Man schätzt, daß ungefähr 10 bis 20% aller Erkrankungen rheumatischer Art sind. 1)

Da der Rheumatismus mit einer sehr langen Krankheitsdauer und zugleich mit einer sehr hohen Invalidität einhergeht, wurde er nicht allein zu einem medizinischen, sondern auch zu einem sozialen Problem ersten Ranges.

In den Vereinigten Staaten, wo es wahrscheinlich zur Zeit die genauesten statistischen Angaben gibt, wird die Zahl der Rheumatiker auf 10 Millionen geschätzt; davon sollen 190 000 Totalinvaliden sein und weitere 1 143 000 Teilinvaliden mit einer durchschnittlichen Dauer der Arbeitsfähigkeit von 5 Monaten im Jahr. Die jährlichen Behandlungskosten betragen 400 Millionen Dollar. Schon abgesehen von der verlorengehenden Arbeitszeit und dem damit verbundenen Verdienstaufschlag ist das eine beträchtliche Summe. 1)

Die Reihe solcher Zahlen ließe sich auf Grund statistischer Erhebungen aller Länder beliebig erweitern, stets aber wird nur eines daraus ersichtlich, daß es auch heute nach der Einführung der Nebennierenrinden - Hormone in die Therapie noch kein spezifisches Heilmittel gegen diesen "Tartarus", wie Paracelsus den Rheumatismus nannte, gibt.

Taucht nun plötzlich die Nachricht von einem neuen Heilmittel oder einem neuartigen Heilverfahren auf, so wird man, wenn auch durch Mißerfolge skeptisch geworden, nach dem neuen Pharmakon greifen und mit der den Rheumatikern eigenen Ergebnisgier einen Versuch unternehmen.

Eine solche Nachricht kam 1951 aus England und kurz darauf, aber von der ersten unabhängig, auch aus den Vereinigten Staaten von Amerika. Der Zufall hatte neue Therapiemöglichkeiten der Chinoline aufgedeckt.

In einer zweieinhalb Jahre lang durchgeführten Untersuchung erprobten wir diese Therapie besonders auch hinsichtlich ihrer Toxizität und Gefahren. Auch über einen vermuteten Wirkungsmechanismus suchten wir Klarheit zu erlangen, damit man auch "wisse und nit nur wähne."

Bei der Darstellung der Ergebnisse wurde in folgender Weise vorgegangen: Im ersten Teil A wird zusammenfassend alles beschrieben, was bis heute über die Chinolintherapie des chronischen Gelenkrheumatismus bekannt und uns zugänglich wurde. Hierbei kamen uns natürlich die eigenen Erfahrungen der mehrjährigen Chinolin-Praxis zustatten. Sie wurden an den entsprechenden Stellen eingeführt. Das Kapitel kann somit als eine Art Leitfaden zur Chinolintherapie des chronischen Gelenkrheumatismus gelten.

Der Teil B enthält die Beschreibung der Versuche, die wir zur Deutung der Wirkungsweise der Chinoline anstellten.

Im Teil C findet sich eine genaue Darstellung und Analyse unserer eigenen Therapieversuche.

Im Anhang D sind schließlich eine ausführliche Kasuistik und das Literaturverzeichnis zusammengefaßt.

T E I L - A

THERAPIE DES CHRONISCHEN GELENKRHEUMATISMUS MIT CHINOLINDERIVATEN

I. Entdeckung und Weiterentwicklung des Chloroquine

Auf der Suche nach einem neuen und besser verträglichen Chemotherapeuticum zur Behandlung der Malaria gelang 1934 in den Elberfelder Laboratorien der BAYER-Werke die Synthese eines in γ -Stellung über eine Aminogruppe basisch alkylierten Chinolinderivates. Es zeigte sich, daß ein dem Mepacrin') analoges, aber um vieles wirksameres Schizontenmittel gefunden war, das zugleich den Vorzug außerordentlich niedriger Toxizität besaß. Diese organische Base wurde Resochin genannt und gelangte als Resochin-Diphosphat zu enteraler wie parenteraler therapeutischer Anwendung.

Während der Ereignisse des zweiten Weltkrieges fiel Resochin in Afrika in angelsächsische Hände und wurde unter dem Namen Chloroquine'') bekannt.

Die Amerikaner entwickelten daraufhin in rascher Folge ähnlich gebaute Chinolin-Derivate von mehr oder weniger guter antimalarischer Wirkung. Eines dieser neuen Chinoline ist das 1946 von PARKE u. DAVIS (Detroit) synthetisierte Amodiaquin'''). Als Camoquin ist es im Handel und wurde neben Chloroquine bei unserer Untersuchung verwendet.

II. Chloroquine bei nichtmalarischen Indikationen

Mepacrin und Chloroquine zeigten im Laufe der Jahre therapeutische Eigenschaften, die sich keineswegs auf Malaria allein beschränkten. Sie wurden zunächst als Zufallsbefunde registriert, später aber mehr oder weniger systematisch erforscht. Man fand, daß sich Krankheiten, die durch Amöben 2) oder Würmer 3) verursacht werden, ebenso gut beeinflussen ließen wie Lichtdermatosen 4) und insbesondere der Erythematodes 5).

') Mepacrin wurde ebenfalls von den BAYER-Werken entwickelt und gelangte als Atebrin in den Handel.

') Wenn wir im weiteren Verlaufe der Abhandlung von "Chloroquine" sprechen und nicht von "Resochin", so hat das seinen Grund darin, daß unser Thema in den angelsächsischen Ländern entstand, und also in der Literatur nahezu stets die Bezeichnung "Chloroquine" zu finden ist. Resochin (Wz. BAYER, Leverkusen), Niraquine B (Wz. Spezia, Paris) und Aralen (Wz. WINTHROP STEARNS, New York) sind mit Chloroquine identisch.

''') Das über Chloroquine Gesagte gilt stellvertretend mit nur geringen Einschränkungen auch für Amodiaquin.

1951 berichtete der Engländer PAGE 5) über günstige Ergebnisse der Behandlung des Erythematodes mit Mepacrin und wies darauf hin, daß sich bei zweien seiner Patienten zugleich mit den Hauterscheinungen auch arthritische Beschwerden, die seit längerer Zeit bestanden hatten, gebessert hätten und im Laufe der viermonatigen Behandlung vollständig verschwunden seien. Kurz darauf berichtete BRENNECKE 6) aus den USA, aber unabhängig vom ersteren, einen ähnlichen Erfolg bei rheumatischen Erkrankungen. FREEDMAN und BACH 7) griffen diese Beobachtungen auf und behandelten 23 Patienten, die an rheumatischer Arthritis litten, mit Mepacrin. Sie erzielten dabei so überraschend gute Erfolge, daß sie empfahlen, ihre Ergebnisse an einem größeren Krankengut zu prüfen.

Der besseren Verträglichkeit wegen und um die lästige Gelbverfärbung der Haut zu vermeiden, behandelte HAYDU 8) 1953 erstmalig 28 an Gelenkrheumatismus erkrankte Patienten an Stelle des vorher verwendeten Mepacrins mit Chloroquine, und auch er erzielte befriedigende Ergebnisse.

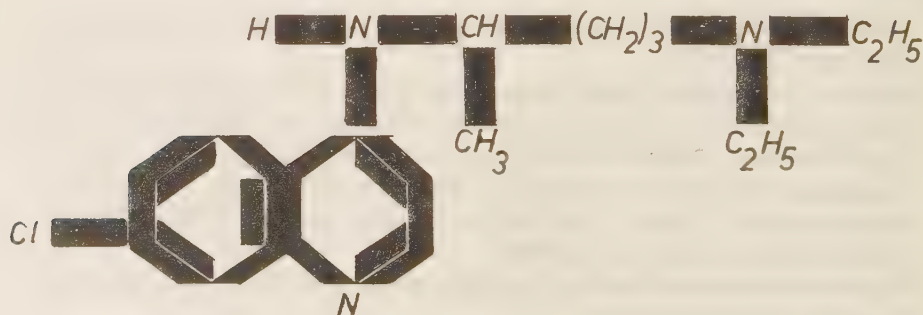
Im Laufe der folgenden Jahre bis zum heutigen Tag erschienen immer wieder neue Berichte über Behandlungserfolge mit Chloroquine bei rheumatischen Erkrankungen, es seien hier nur Forestier 1954, Rinehart 1955, Freedman 1956 und Bagnall 1957 genannt 9). Mehr oder weniger bestätigten sie alle die Erfolge von Page.

III. Zur Chemie des Chloroquine's

Chloroquine ist eine organische Base. In Tablettenform ist es als Salz deklariert. Die wirksame Substanz beträgt ungefähr 3/5 des deklarierten Gewichtes.

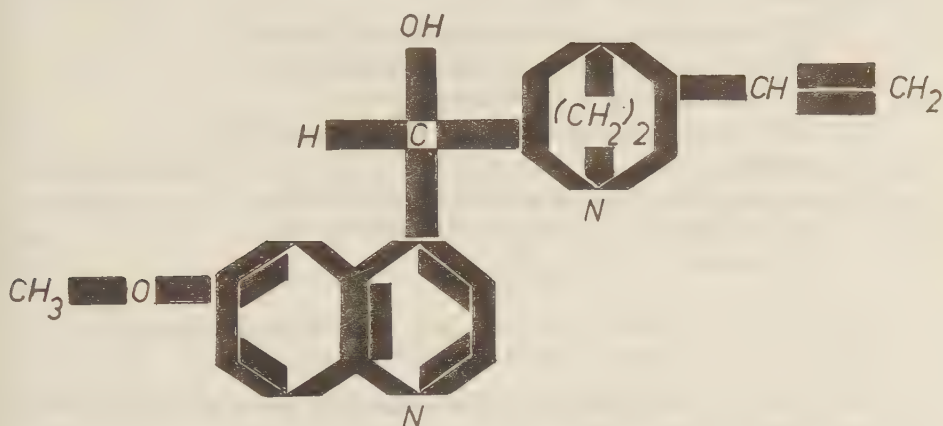
Eine Tablette Chloroquine-Diphosphat zu 0,25g = ca. 0,15g Chloroquine-Base. Chloroquine-Diphosphat ist ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver. Wie die meisten Chinolinderivate ist es von bitterem Geschmack. In Alkohol ist es sehr schlecht, in Wasser dagegen leicht löslich. Die wässrige Lösung reagiert sauer (P_H um 4,5). Chemische Struktur:

Chloroquine ist ein in γ -Stellung über eine Aminogruppe basisch alkyliertes Chinolinderivat. Es ist ein 7-chlor-4-(4'-diaethyl-amino-1'methyl-butyl-amino)-chinolin. Zur therapeutischen Verwendung kommt es als Diphosphat.

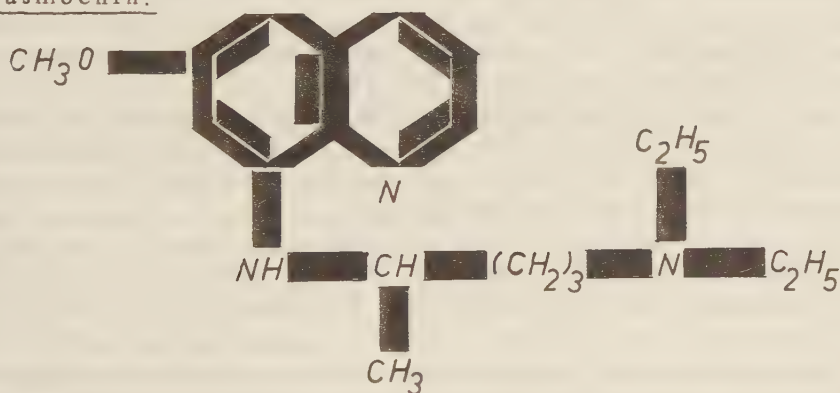


Zum Vergleich seien weitere Chinolinderivate angeführt, die zur Synthetisierung des Chloroquine's beitragen:

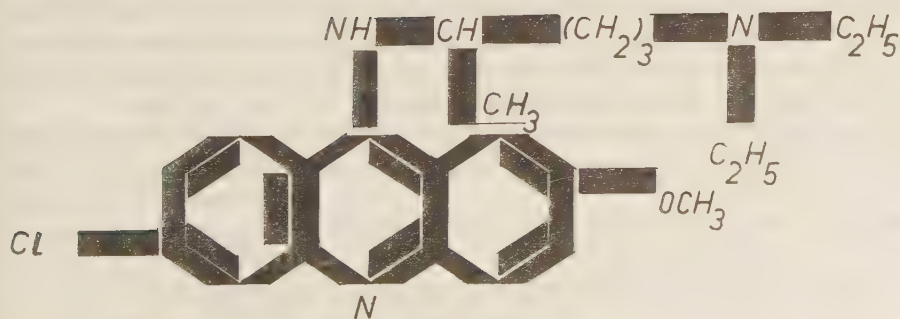
Chinin:



Plasmochin:



Mepacrin:



Über die antirheumatisch wirksamen Faktoren der Chloroquine-ähnlichen Chinolinverbindungen ist noch nichts bekannt. Wesentlich für ihre Wirksamkeit als Schizontenmittel ließ sich Folgendes feststellen:

1. Das Halogen muß in m-Stellung zum Ringstickstoff im Heterozyklus eingelagert sein. Durch andersartige Substitutionen geht die Wirkung verloren.
2. Die 2-Stellung des Chinolinringes muß unsubstituiert bleiben.
3. Substitution in 3-Stellung ergibt nur im Falle einer Methyl-Gruppe als Substituent volle Wirksamkeit (= Santochin - BAYER). 10)

IV. Resorption, Speicherung und Ausscheidung nach oraler Applikation

Es zeigte sich, daß Chloroquine als Diphosphat am besten und zwar zu 85% durch den Darm resorbiert wird.

Oral verabfolgtes Chloroquine bleibt nach der Resorption nur zum Teil im Plasma gelöst. Bald läßt sich eine temporäre Speicherung sowohl in den roten und weißen Blutkörperchen als auch den meisten Organen des Körpers nachweisen, vorwiegend in Lunge, Milz, Knochenmark und Leber.

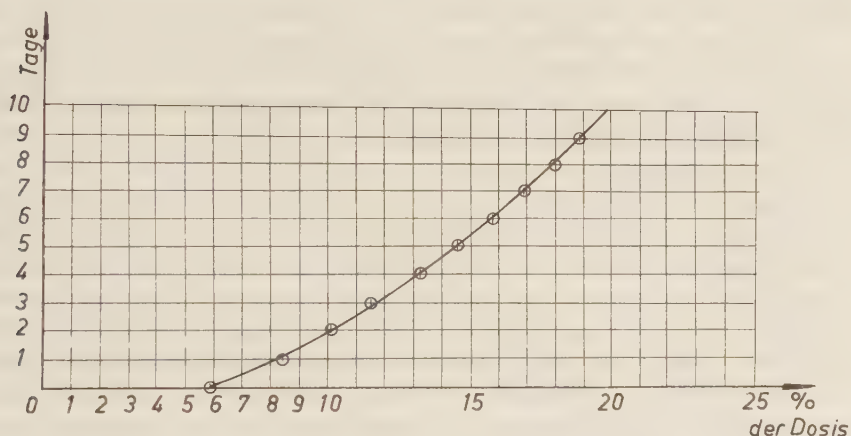
Die im Plasma gelösten Mengen werden teils abgebaut, teils durch die Niere ausgeschieden, wobei die so verlorengehende Substanz aus den gespeicherten Reservoiren so lange ergänzt wird, bis diese sich erschöpfen. Der durch die Niere ausgeschiedene Anteil liegt nach in den USA (Wiselogle und Jailer) und Deutschland (König und Fuhrmann) erschienenen Arbeiten übereinstimmend zwischen 10 und 25% der oral aufgenommenen Dosis. Dabei zeigte sich, daß sich die renale Ausscheidung auf 7% reduzieren und bis zu 90% steigern läßt, je nachdem dem Organismus gleichzeitig größere Mengen alkalischer bzw. saurer Substanzen zugeführt werden. Ob durch die Alkalisierung die tubuläre Rückresorption verbessert bzw. durch Ansäuerung des Urins verhindert wird, oder ob die Azidose eine erhöhte Löslichkeit des im Organismus gespeicherten Medikamentes, und eine Alkalose das Gegenteil bewirkt, ist nach den bis jetzt vorliegenden Angaben nicht zu entscheiden 10).

Die nachstehenden Tabelle und Kurve veranschaulichen die renale Ausscheidung von oral verabfolgtem Chloroquine-Diphosphat:

Zeit		durchschnittliche Ausscheidung
1.	Tag	5,9%
1. - 2.	"	8,4%
1. - 3.	"	10,2%
1. - 4.	"	11,6%

Zeit	durchschnittliche Ausscheidung
1. - 5. Tag	13,3%
1. - 6. "	14,6%
1. - 7. "	15,8%
1. - 8. "	16,9%
1. - 9. "	18,0%
1. - 10. "	18,8%

durchschnittliche Ausscheidung von Chloroquine-Diphosphat im Mittel aus 8 gesunden Personen im Verlauf von 10 Tagen in % der einmalig oral zugeführten Dosis.



Graphische Darstellung der renalen Ausscheidung von Chloroquine-Diphosphat in % der oral zugeführten Dosis, berechnet nach Ausscheidungswerten von 8 gesunden Personen.

Aus der Tabelle und der Kurve ') ist zu ersehen, daß nach einer in den ersten drei Tagen zunächst erhöhten Ausscheidung täglich ca. 1% der oral aufgenommenen Menge wieder ausgeschieden wird. Später, gegen Ende der Gesamtausscheidung verringert sich naturgemäß die tägliche Ausscheidungs menge, und die Ausscheidungskurve nimmt einen asymptotischen Verlauf.

Da insgesamt ungefähr 25% ausgeschieden werden, kann man bei gesunder Nierenfunktion damit rechnen, daß sich nach etwa 20 Tagen kein Chloroquine mehr im Organismus befindet. Bei schlechter Nierenfunktion ist eine Cumulation möglich.

') Tabelle und Kurve wurden nach Angaben von König und Fuhrmann, Medizin und Chemie - BAYER, Band V 1956 ausgeführt.

V. Wirkungsmechanismus der Chinolinderivate beim chronischen Gelenkrheumatismus

Über die Wirkungsweise der **Chinolinderivate** beim chronischen Gelenkrheumatismus weiß man genau so wenig Sicheres wie über ihre Wirkungsweise bei der Malaria und den anderen früher angeführten Krankheiten. Die in den letzten Jahren erfolgten Untersuchungen zeigten ein buntes Mosaik von Teilergebnissen.

Ein den Hypophysen - NNR - Hormonen ähnlicher Wirkungsmechanismus scheint schon hinsichtlich der oft monatelangen Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt nicht sehr wahrscheinlich. Man konnte ferner beobachten, daß sich gerade cortisonresistente Krankheitsbilder mit Chloroquine gut beeinflussen lassen 26). Ebenso **fehlt** der für NNR - Hormone typische Rückfall nach Absetzen der Therapie. Die mit Chloroquine erreichte Besserung bleibt - wenigstens eine Zeit lang - bestehen.

Im Tierexperiment ließ sich ein antiphlogistischer Effekt nachweisen; die Heilphase künstlich gesetzter Hautverletzungen ist unter Chloroquine verkürzt 12). Doch scheint auch dies wegen der langen Latenzzeit nicht als ausreichend erklärender Heilmechanismus glaubhaft.

In vitro beobachtet man eine Hemmung von Proteolytischen Fermenten wie Fibrinolyse, Chymotrypsin und Trypsin bis zu einer Minimalkonzentration von 10 bzw. 20 mg pro Liter Versuchsansatz 13). Diese Menge läge also im Bereich therapeutisch **erzielbarer** Blut- und Gewebskonzentrationen. Auch das Gewebeferment Cholinesterase wird gehemmt, jedoch nur bis zu einer Minimalkonzentration von 500 Gamma / ml, d.h. 0,5 g pro Liter, die für den Menschen bereits hoch toxisch ist und somit außerhalb der therapeutischen Breite liegt 14).

Haydu 15), der 1953 eine ATPase - Hemmung des Chloroquines feststellte, entwickelte die Hypothese, Chloroquine greife dadurch in das rheumatische Geschehen ein, daß es den erhöhten Adenosinbedarf des erkrankten Gewebes durch Hemmung der ATPase ausgleiche und so dem Organismus bessere Chancen biete, mit der Krankheit fertig zu werden.

Daß die Chinoline aber auch eine Wirkung auf das Antigen - Antikörpergeschehen haben müssen, zeigt die Tatsache, daß man mit ihnen erfolgreich Arthritiden an Ratten 16) und an Kaninchen das sog. Arthusphänomen und den Forssman-Schock verhindern kann 17).

Lange und Haberland 17) wiesen nach, daß sowohl Chloroquine wie auch andere Antirheumatica in vitro Antikörper zu inaktivieren vermögen. Chloroquine zeigte dabei eine 5 mal stärkere Wirkung als Salicylsäure, während Prednison eine 8 mal so starke Wirkung aufwies. Wie die Antikörperinaktivierung zustande kommt, ob dadurch daß die Antirheumatica die Bindung des Antikörpers an das Antigen verhindern (sei es durch chemische Bindung an den Antikörper, oder durch physikochemische Einwirkung auf ihn, etwa im Sinne einer Mikrodensaturierung (Marx), oder ob sie die notwendige Bindung des Komplementes an den Antigen-Antikörperkomplex verhindern können, ist nicht geklärt.)

"Jedoch", so bemerkt Haberland selbst in seinem Bericht, "benötigten wir in vitro wesentlich höhere Antirheumaticadosen, als sie in der Klinik therapeutisch verwendet werden können".

Als basisches Chinolinderivat fällt Chloroquine auch Eiweißkörper aus 18). Diese Eigenschaft der Chinoline geht mit ihrem Grad an Basizität parallel. Das relativ schwach basische Chloroquine vermag nurmehr Eiweißkörper von der Größe der Nucleinsäuren auszufällen. So wäre eine Beeinflussung der Nucleoproteine und ihrer Synthese in Zellen, in denen Chloroquine gespeichert wird, denkbar.

Hemmwirkung von Antiphlogistika und Antirheumatika auf Proteinasen in vitro:

(Minimale Hemmdosis in mg / 100 ccm Versuchsansatz)

Substanz	Ferment		
	Fibrolysin	Chymotrypsin	Trypsin
Pyramidon	0,2	1	2
Antipyrin	0,5	0,5	1
Na-Salicylat	-	2	2
CHLOROQUINE	1	0,6	2
AMODIAQUIN	1	0,5	1

Tabelle nach Angaben von R. MARX

Eine Beobachtung Haberland's 19), daß das Wachstum einer Fibroblastenkultur durch Chloroquine etwa zehnmal so stark wie durch Prednison und Phenylbutazon gehemmt wird, könnte so gedeutet werden. Ebenso die Beobachtung von Kurnick 20), der darauf aufmerksam machte, daß Chloroquine das Erythematodes-Zellphänomen in vitro verhindert. Vielleicht geht das basische Chloroquine mit der Desoxyribonucleinsäure eine Verbindung ein, die die Desoxyribonuclease nicht zu lösen vermag.

Nach den bisher bekannten Ergebnissen stehen uns also im Wesentlichen zwei Erklärungen für die Wirkungsweise der Chinoline zur Verfügung: I. Man stellt sich vor, die Chinoline greifen hemmend in das "gestörte Fermentgleichgewicht" ein nach der Hypothese Haydu's, wobei der Angriffspunkt nicht auf die ATPase beschränkt zu sein braucht. Jedoch muß hierzu gesagt werden, daß erstens die meisten Versuchsanordnungen die therapeutisch möglichen Konzentrationen weit überschritten, und daß ferner ein so komplizierter Vorgang, wie ihn die Fermentaktivität darstellt, durch jeden größeren Eingriff "deutlich" gestört werden kann, z. B. allein schon durch Änderung zu einem ungünstigen pH -Wert.

II. Man kann eine Wirkung im Sinne einer Mikrodenaturierung von Antikörpern vermuten oder auch der die Grundsubstanz des Bindegewebes aufbauenden, vielleicht "pathologischen" polymeren Mucopolysaccharide, sei es durch Ausfällung unter Salzbildung oder sei es durch Zerstörung der molekularen Struktur.

Wie sehr aber auch die letzte Hypothese einer gründlichen Prüfung bedarf, wird schon allein durch die Tatsache einleuchtend, daß es - wovon man sich leicht selbst überzeugen kann - nicht gelingt, mit Chinolinen den sog. Rheumafaktor - Test zu stören.

Zur Erklärung sei kurz vermerkt, daß es sich bei diesem Nachweis um eine Agglutinationsreaktion des makroglobulinen Rheumafaktors (S 22) an Gammaglobulin (S 6) handelt, das zur Sichtbarmachung der Reaktion an makroskopische Teilchen wie Hammelblut-Erythrozyten oder Latexteilchen gekoppelt ist 21). Weder das Gammaglobulin, das doch nach allgemeiner Ansicht den größten Teil der Antikörper enthalten soll, noch der Rheumafaktor selbst werden also ausgesalzt oder denaturiert.

Weil wir ferner bei unseren therapeutischen Versuchen mit Amodiaquin häufig eine Abnahme dieses Rheumafaktors fanden, und Hinweise in der Chloroquine-Literatur diesen Befund bestätigten (22,23), lag der Gedanke nahe, Chinolinderivate könnten in der Lage sein, die Bildung von Antikörpern hemmend zu beeinflussen.

Die im Teil B beschriebenen von uns durchgeführten Versuche dienten der Aufklärung dieser Frage, doch führten sie, wie später erörtert werden wird, auch nicht zur Lösung des Problems. Es stehen nach wie vor beide oben erwähnten Hypothesen zur Debatte; nach beiden erwiesen sich Chinoline als spezifische Heilmittel der chronischen Polyarthrit.

VI. Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus mit Chinolinen

Wie bereits erwähnt, liegen in der Literatur mehrere Arbeiten über die Therapie des Gelenkrheumatismus mit Chinolinen vor. An Hand dieser Arbeiten, die wir durch eigene Erfahrungen ergänzen, wird dieser Abschnitt geschrieben.

Die Chinolinterapie des chronischen Gelenkrheumatismus ist eine Langzeit - Therapie, d.h. sie erstreckt sich über mehrere Monate bis Jahre. Man wählt eine mittlere Tagesdosis von etwa 0,1 bis 0,2 g Reinsubstanz¹⁾). Diese Dosis scheint optimal zu sein. Größere Gaben erhöhen nur die Zahl der Nebenwirkungen, ohne einen wesentlich besseren therapeutischen Effekt zu erzielen. Die Applikation erfolgt oral und zwar am besten nach dem Essen, da die Chinoline als Bittermittel im nüchternen Magen Reizerscheinungen hervorrufen können.

Es muß angestrebt werden die Kranken mindestens ein Jahr lang zu behandeln. Eine Therapie unter 3-4 Monaten hat wenig Sinn.

¹⁾ Eine Tablette zu 0,25g Chloroquine = 0,15g Reinsubstanz.

Der erste therapeutische Effekt ist in der Regel ein analgetischer. Er stellt sich meist nach 3-8 Wochen ein. Deshalb ist in vielen Fällen während dieser Zeit eine zusätzliche symptomatische Behandlung mit Analgetica oder Salicylaten etc. notwendig, sie kann aber meist rasch nach Abklingen der akuten entzündlichen Symptome wieder abgesetzt werden. Das Abnehmen der Schmerzen ist von einem allgemeinen Besserungsgefühl begleitet. Die Patienten fühlen sich, wie sie sagen, "gestünder".

Schlaf- und Appetitlosigkeit verschwinden, womit oft eine Gewichtszunahme verbunden ist. Die Müdigkeit und Abgeschlagenheit, vor allem auch die Wetterempfindlichkeit lassen nach. Auch die zu häufig beobachtete morgendliche Steife der Gelenke bessert sich.

In den nächsten 1 bis 6 Monaten - das differiert im einzelnen Falle stark - kommt es zu einem allmählichen Abschwellen der Gelenke, was eine deutlich erhöhte Beweglichkeit der Glieder zur Folge hat. Schließlich nehmen auch die grobe Muskelkraft und Körperleistung wieder zu.

Nach dieser Zeit registriert man einen deutlichen Rückgang der pathologischen Laborbefunde. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit fällt auf normale oder nurmehr geringgradig pathologische Werte; die alpha- und beta-Fraktionen des Elektropherogramms normalisieren sich. Die sekundäre Anaemie verschwindet. Auch der Titer des sog. Rheumafaktors sinkt, und es läßt sich in manchen Fällen von langer Therapiedauer der Faktor überhaupt nicht mehr nachweisen. Am längsten zeigen die Gammaglobuline pathologische Werte. Sie können auch bei völliger Beschwerdefreiheit noch Werte um 27% aufweisen, was wohl besagt, daß dann der Prozeß zwar unterdrückt, nicht aber beseitigt werden konnte.

Im Verlaufe der Behandlung beobachtet man relativ häufig nach einer anfänglichen subjektiven wie objektiven Besserung ein Stehenbleiben des Heilungsprozesses. Gewöhnlich bestehen dann noch Restsymptome, wie gelegentlich auftretende, meist witterungsabhängige Schmerzen in bestimmten Gelenken oder auch umschriebene, aber nicht akut entzündliche Gelenkschwellungen z.B. relativ häufig in den Fingergrundgelenken einer Hand. Doch bessert sich in einigen Fällen bei genügender Ausdauer nach gewisser Zeit der Zustand noch weiterhin. Die maximale Wirkung kann nicht vor Ablauf von mindestens 6, aber besser 12 bis 18 Monaten erwartet werden.

(Ankylosen und Gelenkdeviationen stärkeren Grades lassen sich, wie zu erwarten, nicht mehr beseitigen, es verschwinden lediglich die entzündlichen Erscheinungen.

Zu vollkommenen "Heilungen", bei denen klinisch kein aktiver Gelenkprozeß mehr nachgewiesen werden kann, und sämtliche Laborbefunde im Bereiche der Norm liegen, kann es kommen. Es begegnen uns aber auch vollständige Versager.

Recidive während der Therapie beobachtet man nach unseren Erfahrungen nur innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate. Sie sind selten, selbst das Hereinbrechen kalter und feuchter Jahreszeiten wird in der Regel recidivfrei überstanden.

Erhöht wird die Recidivgefahr, wenn die Dosis - z.B. wegen Unverträglichkeit - reduziert werden muß.

Nach Absetzen der Therapie hält die Besserung gewöhnlich noch Wochen bis Monate, bis Jahre an. Je länger die Therapie durchgeführt wird, desto länger dauert die Remission. Die Recidive, die auch trotz völliger klinischer Remission auftreten können, sprechen in der Regel wieder gut auf eine erneute Chinolin-Therapie an.

Für eine endgültige Aussage über die Chancen einer völligen Heilung sind die Erfahrungen noch zu kurz. Die Chancen liegen aber bei Patienten, deren Leiden noch nicht allzu weit fortgeschritten ist, bedeutend höher. Die Tatsache des möglichen Recidivs zwingt also dazu, die Therapie über viele Monate und Jahre hinaus durchzuführen. BAGNALL 24) behandelte seine Patienten bis zu 4 Jahren.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, dann, wenn man bei guter Besserung des Krankheitsbildes glaubt, ein Maximum an Remission erreicht zu haben, die tägliche Dosis langsam, d.h. über Wochen und Monate, herabzusetzen, sei es auf eine noch notwendige Erhaltungsdosis, oder sei es, daß der Patient ganz auf das Medikament verzichten kann. Bei den geringsten Anzeichen eines Recidivs ist allerdings die Therapie sogleich wieder aufzunehmen.

Nach der uns zugänglichen Literatur wurden 945 Patienten, die an chronischem Gelenkrheumatismus litten, mit Chinolinderivaten und zwar vorwiegend mit Chloroquine behandelt. 696 Patienten reagierten auf die Therapie mit sehr gutem Erfolg, das sind etwa 75%, während 249 Patienten = 25% weniger oder garnicht auf die Therapie ansprachen.

Wenn wir auch annehmen müssen, daß nicht alle Arbeiten gleich sorgfältig und kritisch durchgeführt wurden, so stimmt doch das Gesamtergebnis von rund 70% Erfolgen mit den Ergebnissen der wichtigsten bisher veröffentlichten Untersuchungen überein, nämlich denen von Freedman 7), Braunsteiner 25), und vor allem von Bagnall 24), der bei 108 Patienten mit chronischem Rheumatismus in 77 Fällen eine völlige Remission oder wesentliche Besserung erzielte, was einer Erfolgsquote von 71% entspricht. Die völligen Remissionen, bei denen also nach Beendigung der Behandlung keine Zeichen für einen aktiven Prozeß mehr nachgewiesen werden konnten, betrugen etwa 50% der erfolgreichen Fälle.

Zur Sicherung der Ergebnisse wurden von drei Untersuchern Cohen, 25b), Bagnall 24), Freedman 7) Teste im sog. doppelten Blindversuch durchgeführt. Bei den rund 65 mit einem Placebo-Präparat ca. 6 Monate lang behandelten Patienten kam es niemals zu völligen Remissionen oder wesentlichen Besserungen, im Gegenteil traten bei manchen deutliche Verschlechterungen des Zustandes ein, sodaß die Placebogruppe jedesmal leicht von der mit Chloroquine behandelten Gruppe unterschieden werden konnte. Die therapeutische Wirkung der Chinoline auf den chronischen Gelenkrheumatismus wurde von allen drei Autoren bestätigt.

Wir sehen also: Die Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus mit Chinolinen ist eine Langzeit-Therapie. Sie beginnt mit einer Latenzzeit von

In der nachstehenden Tabelle sind die uns zugänglichen Fälle der Weltliteratur aufgeführt:

Autoren	Jahr	Verwendet. Therapeutic.	Dosierung	Therapie- dauer	Zahl d. Fälle	Ergebnis
1. Page, F.	1951	Mepacrin	--	4 Monate	2	2+++
2. Brennecke, F.	1951	Primaquin	--	4 Wochen	38	20++ 18 -
3. Freedman, A.	1952	Mepacrin	0,2g/tgl.	6Wo. -8Mon.	23	22++ 1 -
4. Engeset, A.	1952	Mepacrin	0,2g/tgl.	6Wo. -5Mon.	11	5++ 6+
5. Haydu, G.	1953	Chloroquine	0,5g 3x/Wo.	6 Monate	28	1+++21++5+1 -
6. Oka, M.	1953	Mepacrin	0,2g/tgl.	--	24	2++7++11+4 -
7. Lacapère, J.	1953	Chloroquine	0,1-0,6g/tgl. in steig. Dos.	6 Wochen	46	30+(++) 16 -
8. Forestier, A.	1953	Chloroquine	0,2g/tgl.	2-6 Monate	14	2+++5++3+4 -
9. Ryckewaert, A.	1955	Mepacrin	0,2g/tgl.	2-6 Monate	-	++
10. Parr, L.	1955	Chloroquine	0,4g/tgl.	--	-	+++
11. Remouchamps	1955	---	0,6g/tgl. dann 0,3g/tgl.	--	-	++
12. Rinehart, R.	1955	Chloroquine	0,5g/tgl.	3-12 Wochen	25	3+++9++4+9 -
13. Lewis, H.	1955	Chloroquine	--	--	1	1+++
14. Escarpenter- Oriol, J.	1955	Mepacrin Chloroquine	0,3-0,1g/tgl. 0,75g/tgl.	-- 2-5 Monate	7 13	1+++3++1+2 - 2+++6+++4+1 -
15. Marco Clemente	1956	--	--	--	-	4+1- ++
16. Freedman, A.	1956	Chloroquine	0,2-0,4g/tgl.	b. 2 Jahre	34	31++ 3 -
17. Solinac, H.	1956	--	0,2-0,4g	an 20Tg/Mon. mind. 2 Monate	-	++
18. Bagnall, W.	1957	Chloroquine	0,25g/tgl.	b. 4 Jahre	125	43+++46++ 14+22 -

Autoren	Jahr	Verwendet. Therapeutic.	Dosierung	Therapie- dauer	Zahl d. Fälle	Ergebnis
19. Scherbel, A.	1957	Chloroquine + Prednison	0, 5 - 0, 2g/tgl.	ca. 8 Monate	254	223++(+) 31-
20. Bruckner, J.	1957	Chloroquine	0, 3 - 0, 45g/tgl.	3 Monate	36	32++ 4-
21. Rinehart, R.	1957	Chloroquine	--	--	33	20++ 13--
22. Cohen, A.	1957	Chloroquine	0, 5g/tgl.	ca. 3 Monate	22	18++ 4+
23. Bäumer, A.	1958	Chloroquine	0, 75g/tgl.			
			0, 5g 10 Tg.	4Wo. - 4Mon.	32	20++ 8+ 4-
24. Braunsteiner	1958	Chloroquine	0, 25g/tgl.	2 - 6 Monate	103	70++ 33-
			3Wo. dann 0, 25g			
25. Fild, H.	1958	Chloroquine	0, 2 - 0, 4g/tgl.	b. 4 Jahre	39	12+++ 19++
26. Ballabio, C. B.	1958	Chloroquine	0, 25 - 0, 75g/tgl.	1 - 4 Monate	35	6+++ 14++ 10+5-
Gesamtergebnis:	1951 - 58		ca. 0, 25	ca. 6 Monate		696 ++ 249 - = 945

Zur Erläuterung der Tabelle:

+++ = weitgehende Besserung, einer vollständigen Remission gleichkommend
 ++ = gute Besserung
 + = geringe Besserung
 - = keine Besserung

in der Regel 3 bis 10 Wochen. Die Latenzzeit kann sich im Einzelfall bis zu einer Dauer von 6 Monaten erstrecken. Nach einer langsam einsetzenden zunächst subjektiven, später aber eindeutig objektivierbaren Besserung führt die Therapie im Laufe von 6 bis 18 Monaten zu einem Wirkungsoptimum, das in ca. 70% der Fälle mit dem Erfolg einer wesentlichen Besserung erreicht wird. Eine völlige Remission tritt in einzelnen Fällen ein. Recidive, während und nach der Therapie, werden beobachtet. Sie sprechen aber auf eine erneute Chinolintherapie gut an.

VII. Ergänzungs-Therapie

Wie bereits mehrmals erwähnt, setzt die erste subjektive und objektive Besserung erst nach einer mehr oder weniger langen Latenzzeit ein. Da die meisten Patienten den Arzt aber gerade während einer akuten und in der Regel mit starken Schmerzen einhergehenden Krankheitsphase aufsuchen, ist es notwendig, diese Latenzzeit mit anderen therapeutischen Maßnahmen zu überbrücken. Grundsätzlich sind hierbei der Erfahrung des Arztes durch die Chinoline keine Grenzen gesetzt. Man kann symptomatisch mit Salicylaten, Phenylbutazon und in schwereren Fällen Corticosteroiden und ACTH behandeln. Zusätzliche physikalische Behandlung, wie Wärmepackungen oder Moorbäder haben sich uns gut bewährt.

Wichtig ist jedoch zu wissen, daß Chloroquine in nicht geringem Prozentsatz hemmend auf das haematopoetische System, insbesondere die Leukozytenbildung wirkt, und bei zu hyperergischen Reaktionen neigenden Patienten Allergien hervorgerufen werden können. Man muß deshalb bei einer Kombinationsbehandlung den Patienten besonders sorgfältig überwachen. Mit Medikamenten, die in ähnlicher Weise schädigend wirken, wie z.B. Phenylbutazon oder Gold, wird man besonders vorsichtig sein.

Daß durch diese zusätzliche Therapie die Latenzzeit der Chinolinpräparate verkürzt würde, konnten wir an unseren Patienten nicht feststellen. Doch zeigte es sich im Falle der Kombination mit Corticosteroiden, daß der durch diese meist **rasch** erzielte Effekt mit Chinolinen zu halten war, und es nicht zu dem typischen Rückfall nach Absetzen der Steroide kam. Dasselbe fanden wir in Arbeiten von Schwiete und Bäumer bestätigt 26). Diese Autoren berichten ferner, daß die von den Patienten benötigte Steroid-Dosis durch Kombination mit Chloroquine deutlich gesenkt werden kann und die Patienten schließlich ganz auf zusätzliche Steroide verzichten können.

In diesem Zusammenhang sei auf das jüngst von den BAYERwerken ähnlichen Überlegungen zufolge herausgebrachte Kombinationspräparat "ELESTOL" hingewiesen, welches neben Chloroquine Natrium-acetylosalicylicum und Prednisolon enthält. Sliwka und Mitarbeiter haben über gute Erfolge mit diesem Präparat berichtet 27). Die erste subjektive Besserung beobachteten sie schon nach 10 Tagen, Rückgang der Gelenkschwellung durchschnittlich zwischen dem 15. und 25. Tag. Die ersten Anzeichen einer Besserung der Laborbefunde aber auch erst frühestens nach

4 bis 6 Wochen. Es scheint also, daß Elestol zur Einleitung der Chinolintherapie geeignet ist. Die Erfolgsquote lag bei Sliwka bei 75%, was den Erfolgen der sonst üblichen Chinolintherapie entspricht.

VIII. Nebenwirkungen

Bei der ausgedehnten Verwendung von Chloroquine und Amodiaquin in der Malariatherapie beobachtete man nur selten Nebenwirkungen, die im großen und ganzen belanglos erschienen. Seit man jedoch den Indikationsbereich auf den Erythematodes und den chronischen Gelenkrheumatismus erweitert hatte, traten sie infolge der höheren Dosierung und der längeren Dauer der Therapie in mannigfaltiger Weise auf. Wenn wir den Angaben Bagnall's folgen, der mit seiner Vierjahresstudie wahrscheinlich über die größte Erfahrung mit Chloroquine verfügt, muß man in 65% der Fälle mit mehr oder weniger schweren Nebenwirkungen rechnen (24), gleichzeitige Gaben von Corticosteroiden vermindern diese Zahl nicht (25a, 26), die auch durch Veröffentlichung anderer Autoren bestätigt wird (25a, 25b).

Man beobachtet im Wesentlichen zwei Gruppen von Unverträglichkeitserscheinungen. Die erste umfaßt die, welche in der Regel in den ersten Tagen, also gleich nach Beginn der Behandlung auftreten, die zweite jene Reaktionen, die sich erst im Laufe einer längeren Behandlung manifestieren. Daneben wird aber auch eine primäre Unverträglichkeit, meist vom Magen-Darmtrakt ausgehend beobachtet. Sie wird in der Literatur mit 2% angegeben (28).

Die toxischen Erscheinungen der ersten Gruppe äußern sich in einem Nausea-ähnlichen Syndrom. Im Vordergrund stehen Übelkeit, Brechreiz, Schwindelgefühl, Leibschmerzen, Erbrechen, Kopfschmerzen und gelegentlich auch Schlafstörungen. Oft gesellt sich nach einiger Zeit eine mehr oder weniger starke Appetitlosigkeit hinzu. Manchmal werden Sehstörungen beobachtet. (hierauf wird in den später folgenden Ausführungen näher eingegangen werden).

Das Nausea-Syndrom entwickelt sich besonders dann, wenn die Therapie mit einer hohen Anfangsdosis begonnen wurde. Bäumler, der als Ausgangsdosis 0,75g Chloroquine pro Tage wählte, beobachtete in den ersten 4 Wochen bei 32 Patienten 26 mal diese Nebenerscheinungen (26). Nach Reduzierung der Dosis oder kurzfristigem Weglassen und späterem vorsichtigen "Einschleichen" bilden sich die Symptome meistens rasch zurück, und die Therapie kann nur in ganz wenigen Fällen nicht weitergeführt werden.

Die zweite Gruppe der Nebenwirkungen umfaßt wesentlich ernstere Erscheinungen. Sie treten, wie gesagt, meist später auf, nach Monaten oder Jahren. Sie sind zum Teil rein allergischer Genese, teils aber Zeichen echter Toxizität, teils aber auch nur durch einfache, sich im Laufe der Zeit summierende Ablagerung des Medikamentes bedingt.

a. Allergisch bedingt und also nur bei hierzu disponierten Personen zu erwarten sind:

1. **Dermatitis**, teils lokalisiert, teils auch generalisiert mit Exanthem und Pruritus (30 und andere):

Diese Hauterscheinungen machen in relativ großer Zahl (60%) ein Abbrechen der Therapie nötig. Nach Absetzen des Medikamentes bilden sie sich aber sehr rasch zurück, da die Chinoline im Gegensatz zu den Goldsalzen, die ähnliche **Dermatitiden** hervorrufen können, schnell über die Niere wieder ausgeschieden werden können.

2. **Lymphödem der Hand und des Unterarmes**:

Sie wurden von Bagnall bei vier Patienten beobachtet (24), und waren für die Patienten sehr lästig. Sie bildeten sich aber trotz Weiterführen der Therapie nach 6 bis 12 Monaten wieder zurück. Im 4. beobachteten Fall blieb das Ödem auch nach Absetzen von Chloroquine nach 6 Monaten noch bestehen.

3. **Lidödem**, ähnlich einem Quincke'schen Ödem:

Es trat in einem von uns beobachteten Fall auf und bildete sich, als wir das Medikament absetzten, schnell zurück. Die Therapie konnte weitergeführt werden. Ein Recidiv beobachteten wir nicht

b. Als im engeren Sinn toxisch bedingt findet man:

1. **Leukopenie**: Als untere Grenze der Norm nahmen wir Leukozytenwerte von 5.000/cmm.

Eine Leukopenie tritt nach Bagnall in 5% der Fälle auf. Wir dagegen beobachteten sie in 25%. Sie entwickelt sich meist erst nach einer Behandlungsdauer von 10 bis 15 Monaten (24, 25a, 25b). Die Leukozytenzahl fällt dabei nur selten unter 3000/cmm. Das Differenzialblutbild bleibt normal. Agranulozytosen wurden bisher nicht beobachtet. Ebenso traten nie Zeichen einer Resistenzverminderung des Organismus auf. Nach Absetzen des Medikamentes bildet sich die Leukopenie in der Regel in den nächsten Wochen bis Monaten vollständig zurück.

2. **Thrombopenie**:

Nach einer 13 wöchigen Chloroquine-Behandlung, 0,25g/tgl. traten bei einer 63 jährigen Patientin an beiden Oberschenkeln fünfmarkstückgroße, schmerzlose Hämatome auf. Nach weiteren drei Wochen kam es plötzlich zu heftigem Nasenbluten, Hämaturie und generalisierter Purpura der Haut. Nach kurzem stationären Aufenthalt in einer Klinik erfolgte der Tod an massiver Hirnblutung. Blutbild: 3570 Thrombozyten, 39% Eosinophile Granulozyten. In der Anamnese fand sich ferner eine Neigung zu Ekzemen. Außer Chloroquine wurden angeblich von der Patientin keine weiteren Medikamente genommen. Ein Hinweis auf eine schon früher bestehende Blutungsneigung fehlte.

Da dies der erste in der uns zugänglichen Literatur beschriebene Fall einer akuten Thrombopenie war, wurde er seiner Einmaligkeit wegen ausführlicher beschrieben.

3. **Methämoglobinbildung**:

Auch sie wurde erst einmal beschrieben (28), konnte aber von anderer Seite nicht

bestätigt werden.

4. Psychische Veränderungen:

Bisher wurden fünf Fälle von reversiblen Psychosen bekannt (28, 25b).

Beobachtet wurden Halluzinationen, zeitliche und örtliche Desorientiertheit und motorische Übererregtheit. In einem Falle zeigte sich ein mehr manisches Zustandsbild. Nach Absetzen des Medikamentes verschwanden die Symptome rasch wieder. Wir selbst beobachteten einen Fall einer "Stotter-Neurose". Sie trat nur nach Amodiaquin auf und ließ sich leicht reproduzieren. Chloroquine wurde von der Patientin gut vertragen.

5. Toxische Wirkungen wurden ferner in einigen Fällen auf den Pigmentstoffwechsel festgestellt (34).

Sie äußern sich in annormaler Pigmentierung der Haut oder in Haarverfärbungen. Besonders blonde Individuen sollten davon betroffen sein (25a, 26).

Eine unserer Patientinnen klagte über verstärkten Haarausfall.

Mäßiger Gewichtsverlust (25a) wurde gelegentlich beschrieben. Wir beobachteten aber im Gegenteil bei fast allen mit Erfolg behandelten Patienten eine eindeutige Gewichtszunahme. Eine unserer Patientinnen gab an, ihre seit Jahren bestehende Obstipation sei behoben, wenn sie Amodiaquin nehme.

c. Einlagerungen:

Es scheint, daß sich Chinoline praktisch im ganzen Körper ablagern können. Bäumer (26) wies als erster auf die Ablagerung von Chloroquine in den Leukozyten hin und zwar in den neutrophilen Granulozyten. Sie imponiert im mikroskopischen Bild als "toxische Granulation". Wir konnten den Befund auch für Amodiaquin bestätigen, fanden aber weiterhin, daß nicht nur in den Granulozyten, sondern auch im schmalen Plasmasaum der Lymphozyten kleinkörnige Einlagerungen zu finden sind, wenn auch nicht in derselben Häufigkeit wie in den Granulozyten.

Ob es sich bei den Einlagerungen um das Chinolinderivat selbst oder um ein Abbauprodukt oder um eine durch die Therapie ausgelöste toxische Reaktion handelt, ist nicht geklärt. Fest steht nur die Abhängigkeit von der Therapie.

Die Einlagerungen färben sich in denselben Farbton wie die Kernsubstanz, also mit basischen Stoffen. Mit Methylenblau z.B. erreicht man eine gute Anfärbung. So liegt es nahe anzunehmen, daß nicht die verwendete Chinolinbase abgelagert wird, die sich ja mit sauren Farbstoffen färben müßte, sondern deren Salz, z.B. Chloroquine-Diphosphat oder Amodiaquin-Dihydrat, beide Salze reagieren sauer mit einem pH um 4,5.

Von uns untersuchte Epithelien der Mundschleimhaut wiesen keine Einlagerungen auf.

Eine besondere Affinität der Chinoline scheint zur belichteten Epidermis und den Häuten des Auges zu bestehen. Verwendet man Amodiaquin, das einen gelblichen Farbton besitzt, so erscheint die Haut des behandelten Patienten nach 2 bis 6 Monaten in einigen Fällen subikterisch verfärbt. Ebenso können subikterische Verfärbungen der Skleren auftreten. Der Serumspiegel des direkten und indirekten Bili-

rubins liegt dabei nie über 1 mg%.

Den Einlagerungen in der Cornea wenden wir uns in einem eigenen Kapitel zu, da hierüber und über ihre Beziehungen zu den relativ häufig vorkommenden Sehstörungen in der Literatur bisher sehr wenig und Ungenaueres bekannt ist. Es sei hier zusammenfassend nur erwähnt, daß sich Chloroquine, wie auch Amodiaquin in mehr als 80% Häufigkeit nach einer dosisabhängigen Latenzzeit verschieden schnell und stark in der Cornea ablagert. Nach eigenen Erfahrungen sind diese Einlagerungen, die zu Sehstörungen führen können, reversibel. Von Hobbs 29) wurden allerdings drei Fälle von angeblich irreparablen Retina-Veränderungen gefunden, die nach einer mehrjährigen Chloroquinetherapie aufgetreten seien.

Anmerkung: Hinsichtlich der Nebenwirkungen verdienen die Ergebnisse Bagnall's 24) und Cohen's 25b), die mit Placebopräparaten die Toxizität der Chinoline testeten, noch der Erwähnung. Beidesmal handelte es sich um sog. doppelte Blindversuche, bei denen also weder Arzt noch Patient wußten, welches das Placebo- und welches das Chinolinpräparat war.

Bei den von Bagnall angestellten Versuchen reagierten 5 von 11 Patienten, die das Placebopräparat bekommen hatten mit Nausea, während von der Chloroquinegruppe von 19 Patienten 5 Nauseasympptome zeigten. Dermatitis trat in der Placebogruppe einmal, in der Chloroquinegruppe dagegen fünfmal auf.

Bei dem Placeboversuch Cohen's lagen die Verhältnisse ähnlich: Von den 17 Patienten der Placebogruppe zeigten 6 Nebenwirkungen, während von den 21 mit Chloroquine behandelten Patienten 13 mit Nebenwirkungen reagierten. Die Erscheinungen, die das Placebopräparat hervorrief, waren nie ernsteren Charakters und veranlaßten nie ein Unterbrechen der Therapie. Bei den 13 mit Nebenwirkungen auf Chloroquine reagierenden Patienten mußte jedoch in 7 Fällen wenigstens vorübergehend das Medikament abgesetzt werden.

Wir sehen also, daß gerade Symptome wie das Nausea-Syndrom sehr leicht allein schon durch Befragen vom Arzt selbst suggeriert werden können. Daß aber andererseits ernstere Symptome, wie Dermatitis ect., als echte chinolinbedingte Nebenwirkungen zu werten sind.

IX. Zur Therapie der Nebenwirkungen

1. Die Frühsymptome sind, wie bereits gesagt, in den meisten Fällen Überdosierungserscheinungen. Sie verschwinden durch Reduzierung der Dosis oder vorübergehendes völliges Absetzen des Medikamentes rasch, und die Therapie kann bei langsamem Einschleichen mit steigender Dosis fortgeführt werden.

Die Nebenwirkungen werden vom Patienten weniger belästigend empfunden, wenn man ihm rät, das Medikament nicht nüchtern und am besten abends vor dem Schlafengehen einzunehmen. Ebenso dürfte eine Dragierung der sehr bitter schmeckenden Tabletten die Magenverträglichkeit allein schon vom Psychischen her bessern.

Beim Nausea-Syndrom kann man auch einen Versuch mit Chlorpromazin machen. In den meisten Fällen führt hier jedoch schon allein das Reduzieren der Dosis zum Erfolg.

PSYCH. VERÄNDERUNGEN:

selten, aber kommen vor

OCULÄRE STÖRUNGEN:

nahezu regelmäßig
Corneaeinlagerungen

REAKTIONEN der HAUT:

relativ häufig

BLUTBILDVERÄNDERUNGEN:

bei langer Therapiedauer mögl.

SCHÄDIGUNG der LEBER:

noch nicht beobachtet

NAUSEASYNDROM:

bei höherer Dosis
rel. häufig

SCHÄDIGUNG der NIERE:

noch nicht beobachtet

PIGMENTSTÖRUNGEN

der HAARE und HAUT:

wurden vereinzelt
beschrieben

GEWICHTSVERLUST:

selten

LYMPHÖDEM:

sehr selten

SCHEMATISCHE ÜBERSICHT DER AM HÄUFIGSTEN VORKOMMENDEN
NEBENWIRKUNGEN

2. Die Therapie der später auftretenden Nebenwirkungen ist schwieriger. Bei der allergischen Dermatitis ist man meist gezwungen, die Therapie abzubrechen. Die Erscheinungen verschwinden dann in der Regel. In schweren Fällen kann man zu Corticosteroiden und Antihistaminicis greifen. Man wird dann versuchen nach einer erscheinungsfreien Pause langsam und evtl. unter dem Schutze der erwähnten Mittel mit steigender Dosis die Therapie wieder aufzunehmen.

Tritt eine Leukopenie auf, so braucht die Therapie, wenn die Leukozytenwerte nicht unter 3000/cmm abfallen, nicht unbedingt abgebrochen werden. Nach Angaben Bagnall's 24) steigen die Leukozytenwerte auch bei voller Dosis nach einem mehrmonatigen Intervall von selbst wieder zur Norm an. Bei kritischen Werten um 3000/cmm und darunter wird man natürlich das Medikament absetzen oder mindestens mit der Dosis zurückgehen. Die Leukozytenwerte müssen natürlich dann besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei psychischen Veränderungen ist man gezwungen die Therapie abzubrechen. Nach unserer Erfahrung kann man jedoch auf ein anderes Chinolin-Derivat ausweichen, z.B. von Amodiaquin auf Chloroquine. Diesen Weg wird man überhaupt bei allen Arten von Nebenerscheinungen versuchsweise gehen.

3. Einlagerungen lassen sich, wie bereits erwähnt, durch Absetzen oder Reduzierung der Dosis leicht beherrschen. Ein Ansäuern des Urins beschleunigt die Ausschwemmung der Chinoline um 90%.

X. Kontraindikationen der Chinolintherapie

Bei der chronisch hepatischen Porphyrie sind Chinoline kontraindiziert. Nach STICH sind Chinoline als "bedingte Porphyrogene" anzusehen, die bei einem bereits bestehenden porphyrischen Prozeß zur Wirkung gelangen und zur völligen Stoffwechselentgleisung führen können 30).

Da die Chinoline, wie bereits beschrieben vorwiegend in der Leber gespeichert werden, wird man sich auch bei anderen Lebererkrankungen vorsichtig verhalten müssen. Wir selbst beobachteten jedoch keinen negativen Einfluß auf einen bereits bestehenden Leberschaden, noch haben wir einen solchen unter der Therapie mit Amodiaquin, bzw. Chloroquine entstehen sehen.

Zur Bestätigung des oben Gesagten sei auf die beiden von THIES beschriebenen Fälle hingewiesen.

Bei einem Kranken mit Porphyria cutanea tarda (Uroporphyrine zwischen 2000 und 4000 Gamma, Koproporphyrine zwischen 100 und 800 Gamma) kam es nach dreitägiger Behandlung mit Chloroquine (0,75g tägl.) zu einem akut bedrohlichen Krankheitsbild, ähnlich dem der akuten Porphyrie mit Übelkeit, Brechreiz, bohrenden Leibschmerzen, Gliederschmerzen mit Paraesthesien und Temperaturen bis 40 Grad C. Die Uroporphyrine waren auf den ungewöhnlichen Wert von 155 530 Gamma/die angestiegen.

In einem zweiten Fall betrugen die Porphyrine nach Chloroquine 22 385 Gamma/die; auch hier kam es zu Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel. Mit Penicil-

lin, Streptomycin, Dextroseinfusionen, Nebennierenrinden-Hormonen, Lactoflavin und Vitamin B₁ ließ sich in beiden Fällen der bedrohliche Zustand beheben 30).

XI. - ANHANG

Therapeutische Möglichkeiten der Chinoline (Übersicht)

Zum Abschluß dieses Kapitels sei noch eine zusammenfassende Übersicht über die therapeutischen Möglichkeiten der Chinoline gegeben:

Art der Erkrankung:	Heilungsaussichten:
1.) Malaria	sehr gut
2.) Intra- und extraintestin. Amöbiasis	gut (2)
3.) Lambliasis	gut (doch zeigen Acridine eine bessere Wirkung (3))
4.) Wurmkrankheiten:	
a) Leber-, Lungeneigel	bei längerer Therapiedauer gut
b) Bandwürmer	möglich (3), (13)
5.) Hautkrankheiten:	
a) Chron. Erythematodes	gut (5)
b) Lichtdermatosen	gut (50%++, 50%+) (4)
c) Rosacea	gut (31)
6.) Rheumatischer Formenkreis:	
a) Rheum. Fieber	keine
b) chron. Polyarthritis	gut (70% ++)
c) Arthritis psoriatica	sehr gut
d) Spondylarthritis ancylopoetica (M. Pierre Marie-Strümpell- Bechterew)	gut (71%++) (24)
e) Arthrosen	keine
7.) Panarteriitis nodosa	möglich
8.) erworb. hämolyt. Ikterus bzw. auch allerg. Thrombopenie	möglich
9.) Erythroblastose	möglich

DER EINFLUSS VON CHLOROQUINE AUF DIE BILDUNG VON ANTIKÖRPERN (Tierexperimentelle Untersuchungen)

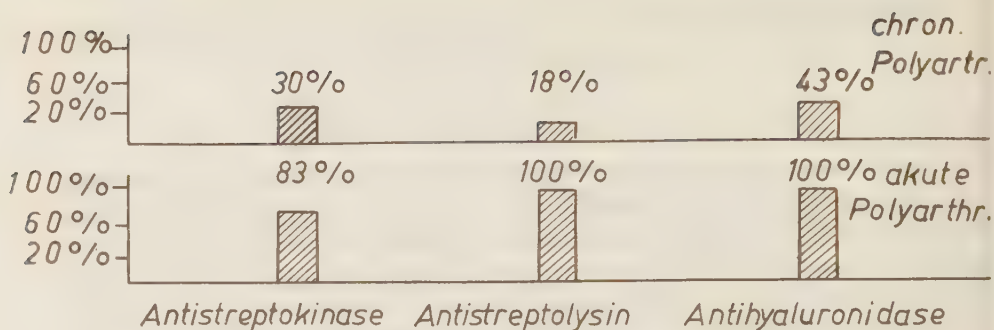
I. Allgemeine Vorbemerkungen

Es sei vorweggenommen, daß unsere Versuche kein positives Ergebnis zeigten. Ob es an der gewählten Methode lag, oder ob sich tatsächlich die Bildung von Antikörpern durch Chloroquine nicht hemmen läßt, werden spätere Versuche zeigen. Wie berechtigt jedoch derartige Untersuchungen über Entwicklungshemmung oder Inaktivierung von Antikörpern zur Aufklärung des Problems des chronischen Gelenkrheumatismus¹ sind, mögen die folgenden einleitenden Ausführungen zeigen. Sie sind im Hinblick auf die zum Teil wenig bekannten und in Einzelarbeiten verstreut liegenden Erkenntnisse über das Antikörpergeschehen beim chronischen Gelenkrheumatismus weiter gefaßt, als es üblicherweise einer allgemeinen Vorbemerkung entspricht.

Daß der akute Gelenkrheumatismus eine allergisch-hyperergische Reaktion des Bindegewebes auf einen Streptococceninfekt darstellt, gilt heute allgemein als sehr wahrscheinlich. Schon der zur Erkrankung notwendige Zeitintervall nach dem Infekt ("Inkubationsperiode der aktiven Anaphylaxie" - FELLINGER) deutet darauf hin; aber man kann auch einen Teil der Antikörper und, was beweisender ist, den Antikörperanstieg direkt im Patientenserum nachweisen. Außerdem gelingt es im Tierexperiment durch wiederholte Injektion von Streptococcotoxinen rheumatische Erscheinungsbilder zu erzeugen.

Dasselbe gelingt jedoch auch, wie die historischen Versuche von KLINGE zeigten, lediglich durch Injektion artfremden Eiweißes. Es scheint also, daß das Bindegewebe auf die verschiedensten Schädigungen in gleicher Weise antwortet. Das Erkennen der Ätiologie einer Bindegewebserkrankung wird dadurch im einzelnen Falle ungeheuer erschwert, und es ist gut denkbar, daß die Ätiologie und Pathogenese von Erkrankungen, die nach klinischen Symptomen als einheitliches Krankheitsbild erscheinen, durchaus verschieden sind. Das gilt vielleicht besonders von der chronischen Polyarthrit, zu deren Zustandekommen eine ganze Reihe endogener und exogener Faktoren verantwortlich gemacht werden.

Auch hier finden wir, wie beim akuten Gelenkrheumatismus, fibrinoide Degenerationen, Aschoff'sche Knötchen. Auch eine "Inkubationsperiode" kann angenommen werden; denn der chronische Rheumatismus tritt fast immer erst in späteren Lebensjahren auf. Zu erwähnen ist ferner noch die stets erhöhte Gammaglobulin-Fraktion der Elektrophorese, in welcher sich nach heutiger Auffassung die Antikörper des Blutserums befinden. Der Antikörpertiter gegen Streptococcen oder andere Erregertoxine unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich und in einem dem schweren Krankheitsbild entsprechenden Maße vom Antikörpertiter gesunder Personen.



Die Abbildung zeigt den Prozentsatz derjenigen Patienten, die höhere Antikörpertiter aufwiesen, als sie der Norm entsprechen.

(Abgeändert nach Quinn und Liav, J. Clin. Invest. 29, 1950, 1156)

Die Entdeckung sog. Autoantikörper durch BURKY 32) 1934 brachte neue Deutungsmöglichkeiten des rheumatischen Geschehens beim chronischen Gelenkrheumatismus'. BURKY zeigte, daß Kaninchen, denen Toxine von auf Muskelgewebe gezüchteten Staphilococcen injiziert wurden, eine Überempfindlichkeit gegen später allein verabreichtes Muskelgewebe erwerben. Aber erst CAVELTI's Versuche 33) verschafften tieferen Einblick in die Entstehungsweise der Autoantikörper. Er benutzte Gemische von Streptococcen und Organewebe als Antigen und erhielt Antikörper, die sich gegen das Organewebe allein richteten. (Man könnte sich also vorstellen, daß Streptococcentoxine oder Toxine anderer Erreger, z.B. auch von Viren, mit dem Bindegewebe einen Antigenkomplex bilden, dessen Antikörper sich bei gegebener Disposition dann gegen das Bindegewebe allein richten. Somit wird aus einem körpereigenen Gewebe ein Antigen. Eine endogene Allergie entsteht.

Cavelti fand eine Methode Autoantikörper nachzuweisen. Er "sensibilisierte" Kollodiumteilchen mit Gewebeextrakten und beobachtete eine Agglutination bei Zugabe von Serum, in welchem auf oben beschriebene Weise Autoantikörper erzeugt worden waren. Untersuchungen an Patienten mit rheumatischen Erkrankungen führten bei Verwendung dieser Testmethode zu überzeugenden Ergebnissen. Man mußte jedoch später feststellen, daß das Rheumatikerserum auch Kollodiumteilchen, die nicht vorher sensibilisiert waren, in einigen Fällen zu agglutinieren vermochte. Erst die letzten Jahre brachten mit der Entdeckung des sog. Rheumafaktors hierfür eine Erklärung:

Entdeckt, wenn auch nicht erkannt, wurde der Rheumafaktor durch CECIL 34) 1930, er beobachtete, daß das Serum an chronischem Rheumatismus erkrankter Menschen hämolytische Streptococcen agglutiniert. 10 Jahre später entdeckte WAALER 35) eine "weitere" Eigenschaft des Rheumatikerserums: Es brachte nämlich auch

Hammelblutkörperchen, wenn man sie vorher mit Kaninchenantikörpern ¹⁾ sensibilisierte, zur Agglutination. Dieser so gefundene Test erwies sich als streng spezifisch. Eine Verbesserung erfuhr er 1956 SINGER und PLOTZ 36), die an Stelle der Erythrozyten Polystyren-Latex-Partikelchen verwendeten und sie mit menschlichem gereinigten Gammaglobulin "sensibilisierten". Aus diesen Befunden schloß man, das im Rheumatikerserum ein Faktor sein müsse, der mit Gammaglobulin zu reagieren vermag und so eine Reihe von Agglutinations- und Präzipitationsreaktionen bewirkt.

Chemisch und physikalische Untersuchungen ergaben 37), daß es sich um einen makromolekularen Eiweißkörper handelt, der durch die Sedimentationskonstante von 19 Svedberg-Einheiten gekennzeichnet ist und elektrophoretisch in der Gammaglobulinfraktion des Serums liegt. Sein einziges, bisher bekanntes Unterscheidungsmerkmal von dem im normalen Serum vorkommenden 19 Svedberg-Gammaglobulin ist seine Fähigkeit mit Gammaglobulin zu reagieren. Über die Art dieser Agglutinations- oder Praezipitationsreaktion brachten Untersuchungen von EBERHARD und anderen einige Klarheit 37).

Neben den im jedem menschlichen Serum vorkommenden 7 S- und 19-Gammaglobulin findet man im Rheumatikerserum noch eine 22 S-Fraktion. Durch Behandlung mit Harnstoff läßt sich diese Fraktion leicht in eine 19 S- und 7-S-Fraktion aufspalten. Die so gewonnene 19 S-Fraktion ist sehr aktiv. Da man nach einer Agglutinationsreaktion im Serum praktisch kein 22 S-Globulin mehr nachweisen kann und andererseits die Reaktion ausbleibt, wenn man mit Harnstoff die Bildung von 22 S-Globulin verhindert, scheint die Reaktion in folgender Weise abzulaufen: Das aktive 19 S-Globulin reagiert mit dem im Serum vorhandenen 7 S-Globulin unter Bildung von 22 S-Globulin. Dieses vermag nun mit weiteren 7 S-Aggregaten ²⁾ des normalen Gammaglobulin zu reagieren und bewirkt so eine Agglutination. Dadurch, daß die 7 S-Aggregate an makroskopisch sichtbare Partikelchen, wie Kollodium oder Latexteilchen oder auch Erythrozyten, adsorbiert werden, wird die Reaktion für das Auge sichtbar.

Daß in manchen Fällen auch unsensibilisierte Latexteilchen eine schwache Agglutination geben, erklärt man dadurch, daß sich 7 S'Globuline des zu untersuchenden Serums während des Versuches an die Latexteilchen anlagern. Es ist gut möglich, daß die oben erwähnten "positiven Ergebnisse" Cavelti's, der Autiantikörper gegen das Bindegewebe im Rheumatikerserum gefunden zu haben glaubte, auf die Aktivität des Rheumafaktors zurückzuführen sind. Auch seine "negativen Ergebnisse", daß auch unsensibilisierte Kollodiumteilchen agglutiniert wurden, lassen sich durch das vorher Gesagte erklären.

¹⁾ = Antikörper im Kaninchenserum gegen Hammelbluterythrozyten.

²⁾ 7 S-Gammaglobulin, wie es elektrophoretisch gewonnen werden kann, läßt sich erst, wenn es durch physikochemische Maßnahmen, wie leichtes Erhitzen etc., zu reversiblen Aggregaten konglomeriert, agglutinieren.

Ob es sich bei diesem sog. Rheumafaktor um einen Autoantikörper gegen das eigene Gammaglobulin als Antigen handelt, ist ungeklärt. Doch spricht Einiges für diese Annahme (z.B. seine Gammaglobulincharakter, eine strenge Spezifität gegenüber 7 S-Globulin, seine Hitzestabilität. ..). Entstanden könnte man ihn sich nach der von Cavelti entwickelten Theorie denken: Ein Antikörper - Antigenkomplex - z.B. Streptococcen und die im Gammaglobulin gelegenen spezifischen Streptococccenantikörper - wird vom Organismus als fremd empfunden, sodaß er wiederum Antikörper bildet, die sich aber nun auch gegen das Gammaglobulin allein richten. (Die Möglichkeit solcher Zweitantikörper wurde durch Versuche von NIJAR 38) bewiesen).

Ob also der chronische Gelenkrheumatismus gewissermaßen eine "Drittkrankheit" ist, und ob der Rheumafaktor ursächlich am Krankheitsgeschehen teilnimmt oder nur seine Folge ist, und er selbst für den Krankheitsprozeß unwichtig ist, ist ungeklärt. Doch wird durch die Entdeckung des Rheumafaktors die Hypothese der allergischen Entstehung des chronischen Rheumatismus um einen Grad wahrscheinlicher. Wir sahen deshalb darin Grund und Bestätigung genug, der Frage nachzugehen, ob die bessernde Wirkung der Chnoline beim chronischen Gelenkrheumatismus auf einer Hemmung solcher Antikörperbildung beruht, zumal wir, wie bereits erwähnt, regelmäßig eine Abnahme des Rheumafaktortiters im Verlaufe der Therapie beobachten konnten.

II. Plan und Methode

Der Plan war sehr einfach: Zwei Gruppen von etwa gleichgroßen Tieren wurden nach demselben Schema sensibilisiert, der einen Gruppe aber gleichzeitig Chloroquine verabreicht. Hinterher wurde der Antikörpertiter der Tiere beider Gruppen verglichen.

Als Antigen verwendeten wir Bistreptase (BEHRING). Bistreptase ist ein Gemisch von Streptokinase und Streptodornase im Verhältnis 4 : 1.

Als Versuchstiere nahmen wir Kaninchen vom durchschnittlichen Gewicht von 3 - 4 kg.

Die Sensibilisierung wurde dadurch erreicht, daß den Tieren 13 Tage lang 1 x tgl. 2500 E Bistreptase in die Ohrvene injiziert wurden. Die erste Antikörperbestimmung erfolgte 8 Tage nach der letzten Bistreptase-Injektion. ')

Selbstverständlich wurde vor Beginn der Sensibilisierung eine Antikörperbestimmung durchgeführt, um vergleichbare Ausgangswerte zu erhalten. Stichproben ergaben, daß bereits am 10. Tage die Antikörperbildung begonnen hatte.

') Die Sensibilisierung wurde deshalb so rel. lange durchgeführt, um einen wirklich hohen Antikörperanstieg zu erreichen. Durch eine pers. Mitteilung von KÖHLER (Rostock) war uns bekannt, daß Kaninchen z.B. gegen Streptolysin nur einen niedrigen Antikörpertiter zu bilden vermögen.

Um genaue Werte zu erhalten, wurde Chloroquine ebenfalls intravenös über die Ohrvene appliziert^{*)}). Chloroquine wurde täglich während des ganzen Versuches, also während der Sensibilisierungsperiode und der anschließenden Pause verabfolgt. Die tägliche Dosis betrug 25 mg, das entspricht am Körpergewicht verglichen etwa der beim chronischen Rheumatismus verwendeten Dosis des Erwachsenen. Die Dosis konnte aber auch nicht höher gewertet werden, da 50 mg intravenös für das Kaninchen bereits die Letaldosis darstellt.

Die Versuchsanordnung war also folgendermaßen:

Tage:	1 - 13	14 - 21
Gruppe A:	tgl. 2500 E Bistrept. + 25 mg Chloroquine	tgl. 25 mg Chloroquine
Gruppe B:	tgl. 2500 E Bistrept.	---

III. Verwendete Reagenzien

Bistreptase (BEHRING)

(20 000 E - Streptokinase + 5 000 E

Streptodornase pro Ampulle)

Resochin (BAYER)

(Chloroquine - Diphosphat, 1 Amp. / 2,5g)

Natrium citricum 3,8%

Calcium chloricum 1,29%

Phys. Kochsalzlösung.

IV. Antistreptokinase-Bestimmung

Die Streptokinase aktiviert die inaktiv im Plasma vorhandenen fibrinolytischen Fermente. Der Grad der Fibrinolyse liefert also bei konstanter Antifibrinolysin Menge und konstanter Antistreptokinase einen direkten und quantitativen Hinweis auf den Gehalt der Streptokinase. Andererseits kann man bei bekannter Streptokinase-Menge auf den Antistreptokinasetiter schließen, besonders aber auf Titterschwankungen.

Da durch die verschiedensten Ursachen eine Fibrinolyse hervorgerufen werden kann, wir erinnern nur an die sog. Angstfibrinolyse durch Adrenalin, scheint die Methode zunächst durch mannigfaltige Fehlerquellen belastet zu sein. Wie sich jedoch zeigte, waren diese wider Erwarten außergewöhnlich gering.

^{*)} Chloroquine kann beim Kaninchen auch oral verabfolgt werden, wenn man die Tablette zu Pulver zerreibt, und dieses in die Futterrüben streicht, wie Salz in einen Rettich.

Zur Bestimmung der Fibrinolyse stehen uns neben einigen anderen folgende drei Methoden zur Verfügung:

- 1) der Visuelle Fibrinolyse-Test
(nach MARX und CLEMENTE)
- 2) der sog. Lochtest
(nach ASTRUP)
- 3) die Fibrinolyseregistrierung im
Thrombelastogramm
(nach HARTERT, TEG)

Vorversuche zeigten, daß die ersten beiden Methoden für unsere Absichten wenig geeignet waren, da man sowohl eine hohe Bistreptasekonzentration (bis zu 1000 und mehr Einheiten), als auch eine lange Reaktionszeit brauchte, um die Fibrinolyse zu erreichen. Da es zu Beginn der Untersuchung nicht sicher war, ob sich ein hoher Antikörpertiter erreichen ließ, und die Methoden durch die erwähnten Umstände ungenau wurden, schieden wir sie aus. Es blieb also die Registrierung der Fibrinolyse im Thrombelastogramm.

Im Folgenden sei kurz das Prinzip der Thrombelastographie erläutert: Ein an einem dünnen Drahtfaden aufgehängter Metallstempel taucht in das in einer Cuvette gerinnende Blut oder Plasma. Die Cuvette führt langsame rhythmische Drehbewegungen aus. Durch die infolge des Gerinnungsvorganges steigende Viskosität der Flüssigkeit wird der Stempel allmählich von der Drehbewegung der Cuvette erfaßt. Die Mitbewegung des Stempels wird über einen Spiegelreflektor auf einen Film übertragen, nach einem ähnlichen Prinzip wie bei der EKG-Schreibung. Je fester das Gerinnsel wird, desto stärker folgt der Stempel der Bewegung der Cuvette.

Es zeigte sich, daß sich die durch Streptokinase ausgelöste Fibrinolyse mit großer Empfindlichkeit im Thrombelastogramm (TEG) registrieren läßt.

V. Fibrinolyse - bzw. Antistreptokinase - bestimmung im TEG

Die Versuchsanordnung war folgendermaßen:

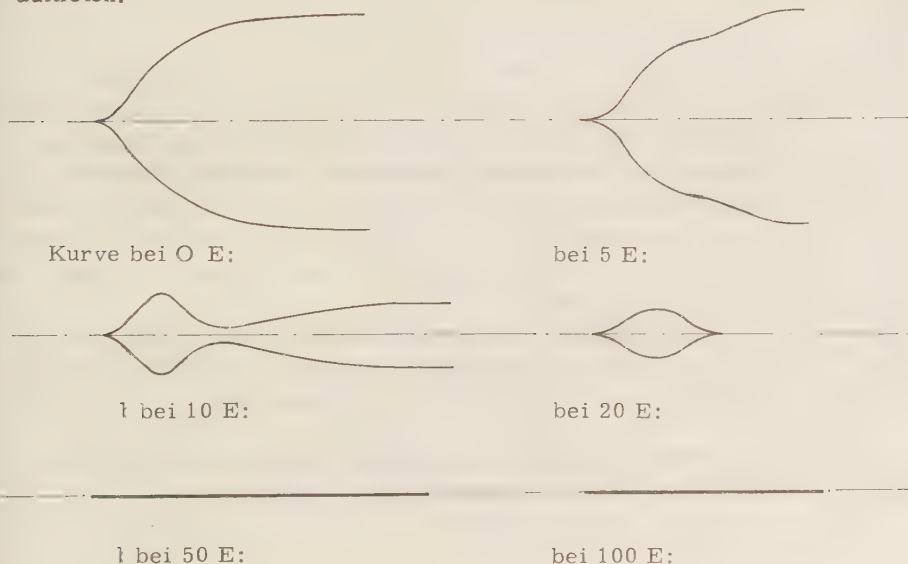
- 1) Ansatz mit Streptokinase:
 - 0,2 ccm Kaninchen-citratplasma
 - 0,1 ccm Bistreptase-Lösung
 - 0,06 ccm CaCl_2 (1,29%ig)
- 2) Leerwertansatz:
 - 0,2 ccm Kaninchen-citratplasma
 - 0,1 ccm phys. Kochsalzlösung
 - 0,06 ccm CaCl_2 (1,20%ig)

Das Gerät wurde in der üblichen Weise bedient. Die Cuvetten füllten wir, nachdem sie bereits in das Gerät eingesetzt und auf 37 Grad C erwärmt waren. Durch 5 maliges Eintauchen des Stempels in die Cuvette ließ sich eine optimale Durchmischung des Reaktionsgemisches erreichen. Verwendet wurde ausschließlich Kaninchenzitratplasma, das aus Nativblut vom Verhältnis 1 Teil Natrium citricum zu 4 Teilen Blut durch ein 3 1/2 Minuten langes Zentrifugieren bei 2 000 Umdrehungen pro Min. gewonnen wurde.

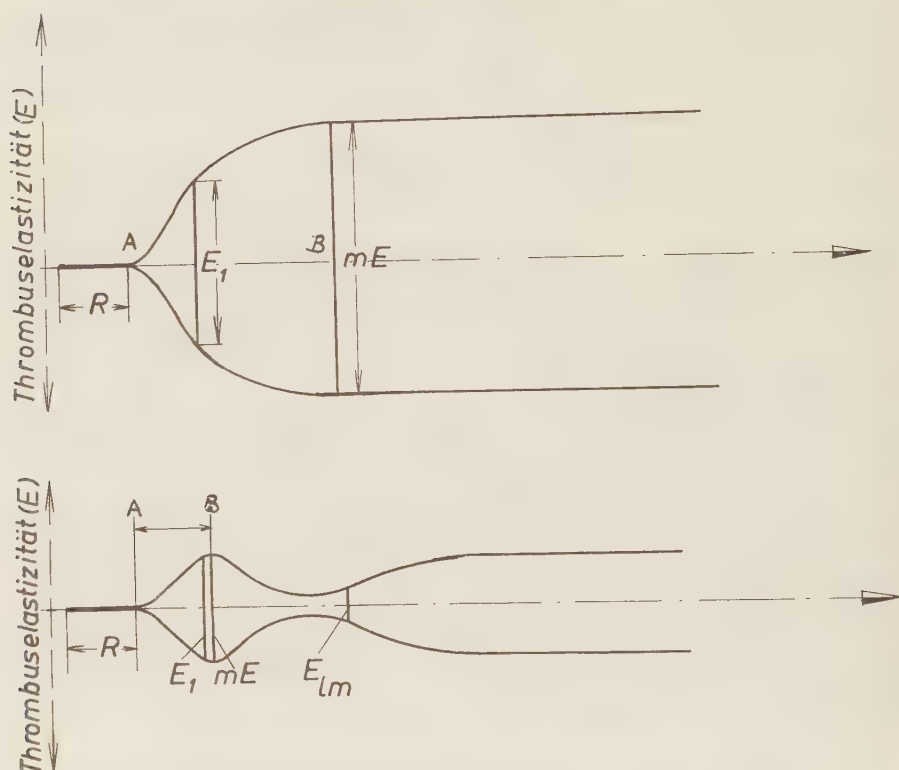
Aus Vorversuchen ging hervor, daß bei normalem Kaninchen-citratplasma keine meßbare Thrombuselastizität mehr auftritt, wenn man mehr als 20 E Bistreptase dem Plasma zusetzt. Bei 10 E liegt die für unsere Versuche optimale Streptokinase-Konzentration. Die fibrinolytische Wirkung ist sehr deutlich, es kommt jedoch zu keiner totalen Lysis. Streptokinase ist also nicht im Überschuß vorhanden, und auch geringe Konzentrationen von Antistreptokinase können erfaßt werden. 5 E Streptokinase erwiesen sich als zu gering, da sich die TEG-Kurve zu sehr der Leerwertkurve näherte.

Die Kurven zeigten bei 10 E Bistreptase einen eigenartigen Verlauf: nach einem zunächst steilen aber kurzen Anstieg fallen sie genau so steil wieder bis fast auf die Nulllinie ab, um dann langsam wieder anzusteigen.

Daß diese bisher noch nicht beschriebenen Kurven keine Kunst- oder Zufallsprodukte sind, sondern daß es sich um echte Fibrinolysekurven handelt, läßt sich durch ihre beliebige Wiederholbarkeit und ihre eindeutige Abhängigkeit von der Streptokinasekonzentration zeigen. Ebenso wenig lassen sie sich unter den Begriff der sog. Pseudofibrinolyse (BELLER) einordnen, da weder die charakteristische Stufen- und Zackenbildung noch Schlieren, noch eine Verbreiterung der Kurvenlinien auftreten.



Die Kurven wurden nach folgendem Schema ausgewertet:



- R = Reaktionszeit bis zum Beginn der ersten meßbaren Fibrinbildung; sie wurde bei der Beurteilung außer acht gelassen, da sie sich unter Bistreptase nur ganz gering und unregelmäßig veränderte, meistens im Sinne einer geringgradigen Zunahme.
- mE = Maximale Thrombuselastizität.
- E₁ = Elastizität nach 1 cm = 5 Minuten Laufzeit (von der ersten sichtbaren Thrombuselastizität an gerechnet).
- E_{lm} = Elastizität der Bistreptasekurve im Punkt mE der Leerwertkurve.
- T_m = Laufzeit bis zum Punkt der maximalen Elastizität (von der ersten sichtbaren Thrombuselastizität an gerechnet, im Schema Strecke A - B).

Gemessen wurden alle Werte in cm, auch die Zeitwerte der Abscisse, wobei 1 cm der Abscisse einer Laufzeit von fünf Minuten entspricht.

VI. Ergebnisse der Vorversuche (Durchschnittswerte)

	O E	5 E	10 E	20 E	25 E	50 E	100 E	1000 E
mE	5,0	4,0	1,3	0,6	0	0	0	0
Tm	6,0	6,0	0,6	0,5	-	-	-	-
E ₁	3,5	2,5	0,4	0,0	-	-	-	-
E _{1m}	-	4,0	1,0	0,0	-	-	-	-

Das Ausmaß der Fibrinolyse bzw. der Streptokinaseaktivität zeigt sich vor allem in der Größe der maximalen Thrombuselastizität (mE), die mit steigender Streptokinasekonzentration abnimmt. Aufschlußreich ist ferner der Vergleich der Elastizität der Fibrinolysekurve in dem Punkt, in welchem die Leerwertkurve ihr Elastizitätsmaximum erreicht, mit diesem (E_{1m}). Der Wert E₁ wurde eingeführt, um den Anstieg der Kurve genauer zu charakterisieren.

Ein Ansteigen des Antistreptokinase-Titers muß ein Ansteigen von mE der Bistreptasekurve zur Folge haben. Ebenso wird sich E_{1m} mehr dem mE der Leerwertkurve nähern, da weniger Streptokinase zur Wirkung gelangt.

Um die möglichen Fehlerquellen auszuschneiden - sie liegen einmal in den fibrinolytischen Faktoren des Plasmas, die zu verschiedenen Zeitpunkten verschieden sein können, ferner in der Plasmagewinnung (Zentrifugierung etc.), muß bei der Beurteilung stets ein Vergleich mit dem entsprechenden Leerwert angestellt werden.

VII. Ergebnisse

Die Tiere der Gruppe A (= I, II, III) erhielten neben Bistreptase täglich 25mg Chloroquine.

Die Tiere der Gruppe B (= IV, V, VI) erhielten nur Bistreptase.

In Tabelle I sind die Elastizitätswerte beider Gruppen vor und nach der Sensibilisierung bei 10 E Bistreptase zusammengefaßt. Die Werte sind Durchschnittswerte aus mehreren Bestimmungen.

TABELLE I

Tier	I	II	III	IV	V	VI
a) vor der Sensibilisierung:						
LEERWERT:						
mE	4,1	4,2	6,5	3,7	3,3	4,9
Tm	6,5	5,5	8,2	7,6	4,4	5,9
E ₁	2,9	2,1	1,9	1,9	2,2	2,4

Tier	I	II	III	IV	V	VI
a) vor der Sensibilisierung:						
mit 10 E - BISTREPTASE:						
mE	0,6	1,9	1,9	1,2	0,4	1,4
Tm	1,0	0,4	0,45	0,5	1,1	0,7
E ₁	0,5	0,17	0,3	0,3	0,4	0,4
E _{1m}	1,1	0,6	1,1	1,0	0,35	0,0

Tier	I	II	III	IV	V	VI
b) nach der Sensibilisierung:						
LEERWERT:						
mE	4,6	4,7	4,6	4,1	4,9	3,9
Tm	6,0	4,0	5,0	5,5	11,0	6,4
E ₁	3,1	3,8	3,3	2,0	2,2	2,6

mit 10 E - BISTREPTASE:

mE	2,0	4,7	4,5	1,5	4,5	3,7
Tm	1,05	4,0	4,5	1,0	8,7	6,7
E ₁	1,9	3,4	2,4	1,5	2,5	2,4
E _{1m}	2,9	4,6	4,3	2,0	4,5	3,7

Tabelle II zeigt die Elastizitätswerte bei 10, 50 und 1000 Einheiten Bistreptase:

TABELLE II

Tier	I	II	III	IV	V	VI
a) vor der Sensibilisierung:						
Leerwert : mE	4,1	4,2	6,3	3,7	3,3	4,9
mit 10-E : mE	0,5	1,9	1,9	1,0	0,4	1,4
mit 50-E : mE	0	0	0	0	0	0
mit 100-E : mE	0	0	0	0	0	0
b) nach der Sensibilisierung:						
Leerwert : mE	4,6	4,7	4,6	3,6	4,9	3,9
mit 10-E : mE	2,0	4,5	4,5	1,5	4,5	3,7
mit 50-E : mE	1,0	4,0	4,1	--	3,4	1,5
mit 100-E : mE	0	0,4	1,3	--	0,5	0,35

Zusammenfassung :

Gruppe A (Chloroquine-Gruppe)

a) vor der Sensibilisierung:

Leerwert : $mE = 4,7$

mit 10-E : $mE = 1,4$

mit 10-E : $E_{lm} = 0,9$

b) nach der Sensibilisierung:

Leerwert : $mE = 4,6$

mit 10-E : $mE = 3,73$

mit 10-E : $E_{lm} = 3,93$

Gruppe B

a) vor der Sensibilisierung:

Leerwert : $mE = 3,96$

mit 10-E : $mE = 1,06$

mit 10-E : $E_{lm} = 0,45$

b) nach der Sensibilisierung:

Leerwert : $mE = 4,3$

mit 10-E : $mE = 3,23$

mit 10-E : $E_{lm} = 3,4$

Die maximale Thrombuselastizität (mE) stieg nach der Sensibilisierung bei der Bistreptasekurve von 10-E sowohl bei der Gruppe A, der Chloroquine-Gruppe, als auch bei der Gruppe B von 1,2 auf 3,5 cm an, sodaß gegenüber dem Leerwert nur noch eine Differenz von rund 1 cm bestand, gegenüber einer Differenz vor der Sensibilisierung von etwa 3 cm.

Ebenso näherte sich bei beiden Gruppen nach der Sensibilisierung die Thrombuselastizität der Bistreptasekurve von 10-E im Punkte der maximalen Elastizität des Leerwertes (E_{lm}) dieser bis auf 0,7 cm, gegenüber einer Differenz von 3,6 cm vor der Sensibilisierung.

Daß überhaupt eine Differenz gegenüber dem Leerwert auftrat, wurde dadurch verursacht, daß in jeder Gruppe ein Tier relativ wenig Antikörper bildete. Bei den restlichen Tieren wird, wie Tabelle II zeigt, der Effekt, den vor der Sensibilisierung 10 Einheiten Bistreptase erzielten, nach der Sensibilisierung erst durch etwa 100 Einheiten Bistreptase erreicht.

Es wurden also in beiden Gruppen Antikörper gegen Streptokinase gebildet. Zwischen der Antikörperbildung der Gruppe A, die zusätzlich täglich 25 mg Chloroquine erhielt, und der Kontrollgruppe-B bestand KEIN wesentlicher Unterschied.

VIII. Diskussion

Als erstes steht zur Debatte, wurden überhaupt Antikörper gegen die Streptokinase gebildet, oder ist das, was wir als Antistreptokinase-Entwicklung deuteten, in Wirklichkeit nur eine Vermehrung des Fibrinogens auf den unspezifischen Reiz der artfremden Eiweißinjektionen; denn eine vermehrte Fibrinogenkonzentration würde natürlich ebenfalls den Streptokinase-Effekt verringern, da die aufzulösende Fibrinmenge entsprechend größer wäre. Wir glauben dies verneinen zu können; denn wie die Vorversuche an normalem Kaninchenplasma zeigten, besteht eine sehr große Bistreptase-Empfindlichkeit im TEG; Wie Tabelle II zeigt, tritt

nach der Sensibilisierung die Totallysis erst bei 100 Einheiten, im Gegensatz zu vorher 20 Einheiten ein. Die Fibrinmenge müßte sich also, was unwahrscheinlich ist, verfünffacht haben.

Die zweite Fragestellung lautet; ist es also grundsätzlich nicht möglich mit Chinolinen die Antikörperbildung zu hemmen, oder liegt das negative Ergebnis an der Art der Versuchsanordnung? Hierüber können letzten Endes nur weitere experimentelle Untersuchungen Aufschluß geben. Es mag möglich sein, daß die tgl. Dosis von 25 mg Chloroquine im Vergleich zum sensibilisierenden Reiz zu gering war. Es ist jedoch anzunehmen, daß auch in diesem Falle wenigstens eine geringgradige Antikörperverminderung gegenüber der Kontrollgruppe hätte beobachtet werden müssen.

Die eigentliche Problematik unserer Versuchsanordnung aber liegt vielleicht in seiner Kürze und in dem akuten Antikörperanstieg. Die Verhältnisse entsprechen eher dem akuten fieberhaften Gelenkrheumatismus, der ebenfalls durch einen raschen Antikörperanstieg charakterisiert ist, und bei dem bekanntlich die Chinolinterapie zu keinem Erfolg führt. Wenn der Wirkungsmechanismus der Chinoline beim chronischen Rheumatismus über eine Bildungshemmung der vermuteten Antikörper geht, so wäre es denkbar, daß eine durch längere Intervalle verzögerte Sensibilisierung mit nur allmählicher Antikörperentwicklung als Testmethode hierüber Aufschluß zu geben vermag.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß ein rascher Antikörperanstieg durch eine tgl. Dosis von 25 mg Chloroquine bei Kaninchen nicht zu hemmen ist.

T E I L - C

THERAPIE DES CHRON. GELENKRHEUMATISMUS MIT AMODIAQUIN (Eine 2 1/2 Jahre lang an der I. Medizinischen Klinik in München durchgeführte Studie)

I. Vorbemerkung

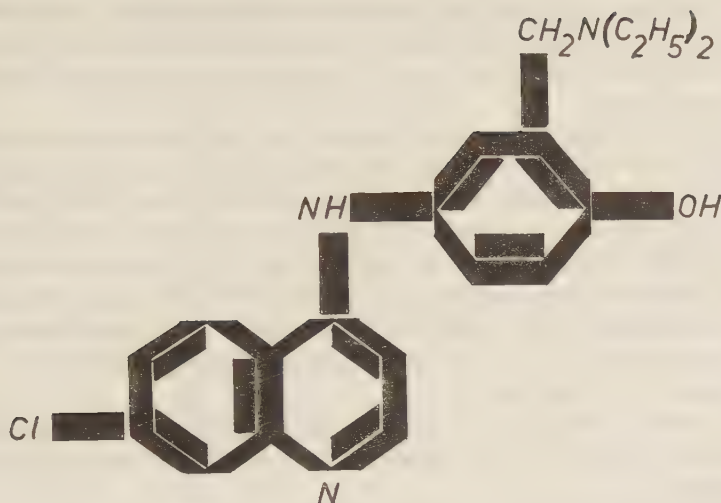
In einer 2 1/2 Jahre lang durchgeführten Studie wurde die Brauchbarkeit von Chinolinen bei rheumatischen, wie auch anderen allergiebedingten Krankheiten an 48 Patienten erprobt. Als Chinolinderivat wählten wir neben Chloroquine und Propoquin vorwiegend Amodiaquin').

Amodiaquin, das wie Chloroquin zur Bekämpfung der Malaria entwickelt wurde, steht seit 1946 zu therapeutischer Verfügung.

Chemisch ist es ein 7-chlor-4-(3'-diaethyl-amino-methyl-4'-hydroxy-anilino)-chinolin. - Die organische Base ist zu einem Dihydrochlorid-Dihydrat ergänzt.

') Amodiaquin = Camoquin, Parke u. Davis Detroit

Der Basenanteil beträgt 76%.



Amodiaquin ist ein gelbes, geruchloses, kristallines Pulver, das sich in Wasser gut löst. Wie die meisten Chinoline ist es von bitterem Geschmack. Es kommt in Tablettenform zu oraler therapeutischer Anwendung. Eine Tablette entspricht 0,2g Amodiaquin-Base. Eine 1%ige wässrige Lösung reagiert sauer (pH : 4,0 - 4,8).

Amodiaquin wird im Magen schnell und fast vollständig resorbiert. Infolge eines langsamen Abbaues, der einen längeren therapeutischen Effekt garantiert, kommt es wie bei Chloroquine zu temporärer Speicherung. Die Konzentration liegt im Gewebe höher als im Plasma. Nur ein geringer Teil wird über die Nieren ausgeschieden (10-25%). Im wesentlichen verhält sich Amodiaquin wie Chloroquine, dessen chemische und pharmakologische Eigenschaften in einem früheren Kapitel ausführlich dargelegt wurden. Es zeigt gegenüber Chloroquine auch in der Malariathe-
rapie die gleiche Wirksamkeit.

II. Methode

Bei allen Patienten wurde eine Langzeit-Therapie angestrebt. Ausden verschiedensten Gründen war es aber, wie später erörtert werden wird, leider nicht in allen Fällen möglich.

Als tägliche Dosis wurde 1 Tablette Amodiaquin-Hydrochlorid = 0,2g Amodiaquin-Base gewählt.

Um dem Patienten das tägliche Einnehmen der Tabletten bald zur Gewohnheit werden zu lassen, wurde er angewiesen, das Medikament täglich zur selben Zeit einzunehmen; denn nur eine solche Regelmässigkeit kann die notwendige Langzeittherapie gewährleisten.

Traten Magenbeschwerden auf, so ließen wir die Dosis über den ganzen Tag verteilt einnehmen, etwa nach dem Frühstück, nach dem Mittag- und Abendessen jeweils ein Drittel. Um eine Reizung der Magenschleimhaut, wie man sie bei allen Chinolinderivaten beobachten kann, zu vermeiden, wurde das Medikament nüchtern eingenommen.

Im Anfang unserer Untersuchung begannen wir die Therapie mit einer höheren Ausgangsdosis (2-3 Tabletten pro Tag), um erst nach 8-10 Tagen die Dauerdosis von 1 Tablette täglich zu verordnen. Wir glaubten auf diese Weise die stets zu beobachtende Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt abkürzen zu können. Da sich jedoch kein signifikanter Effekt zeigte, gingen wir, um gleichzeitig die von anderen Autoren häufig beschriebenen Frühnebenwirkungen zu vermeiden, dazu über, mit der Therapie "einzuschleichen" und verordneten in den ersten 8-10 Tagen nur eine halbe Tablette Amodiaquin (= 0,1g). Auf diese Weise gelang es uns tatsächlich, die Frühnebenwirkungen zu vermeiden.

Die Therapie wurde nach Möglichkeit solange fortgesetzt, wie eine rheumatische Aktivität nachzuweisen war. Manche Patienten wurden bis zu 30 Monate und länger behandelt.

Sobald wir bemerkten, daß der Krankheitsprozeß zur Ruhe kam, setzten wir das Medikament schrittweise ab und reduzierten die tägliche Dosis zunächst auf eine halbe Tablette und später weiter auf eine halbe Tablette alle 2 oder 3 Tage. Auch nach Abklingen sämtlicher klinischer Krankheitssymptome wurde die Therapie noch eine zeitlang weiter geführt, um vorzeitige Recidive zu vermeiden. Das Ausschleichen erstreckte sich oft über ein ganzes halbes Jahr.

Bemerkten wir nach einem anfänglich guten Ansprechen der Therapie ein Stehenbleiben des Gesundungsprozesses, so erhöhten wir in einigen Fällen versuchsweise die tägliche Dosis auf 0,3 g.

In vielen Fällen waren wir infolge des späten Wirkungseintritts gezwungen, während der Latenz-Periode neben Amodiaquin auch Salicylate, Butazolidin oder Irgapyrin und in schweren Fällen auch Steroide zu verordnen. Dazu kam in einigen Fällen eine Unterstützung der Therapie durch physikalische Maßnahmen, wie Bäder, Massage und Wärmepackungen. Wir versuchten jedoch diese zusätzliche Behandlung nur so lange, wie es unbedingt notwendig war, durchzuführen und sie gewissermaßen in den allmählich einsetzenden Amodiaquineffekt einzuspielen.

Die Behandlung, die in der ersten Zeit bei den meisten Patienten stationär durchgeführt wurde, wurde nach der Klinikentlassung ambulant fortgesetzt, und die Patienten kamen in regelmäßigen Abständen von 1-2 Monaten zur Kontrolluntersuchung in die Klinik.

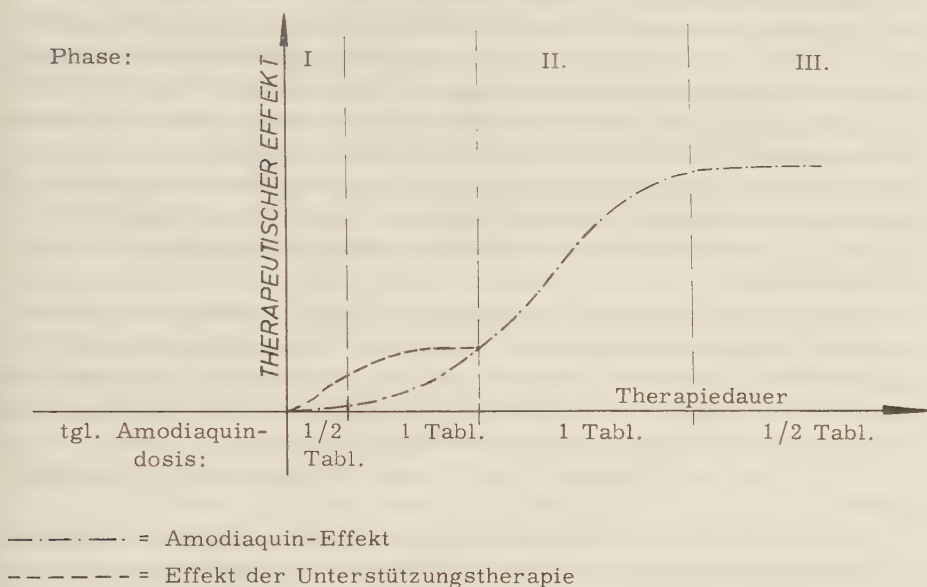
Während dieser Zeit war die Behandlung praktisch ausschließlich auf Amodiaquin beschränkt, nur zur Schmerzlinderung wurden notwendigenfalls Analgetica gegeben.

Die Behandlung erfolgte also in drei Phasen:

1. Phase: Klinische, stationäre Behandlung mit Amodiaquin und - wenn erforderlich - zusätzliche Unterstützungstherapie (Salizylate, NNR-Hormone, Massagen ect.)

2. Phase: Ambulante Weiterbehandlung nur mit Amodiaquin.
3. Phase: Ambulante Nachgehandlung nach Abklingen der rheumatischen Erscheinungen unter allmählicher Reduzierung der Dosis

BEHANDLUNGSSCHEMA:



Vor Beginn der Behandlung wurde bei allen Patienten ein genauer klinischer Befund erhoben mit Blutstatus, Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, Serumanalyse (Weltmann, Elektrophorese), Bestimmung des Latex-Testes und notwendigenfalls des Antistreptolysintiters. Der klinische Gelenkbefund wurde durch einen Röntgenstatus gesichert.

Neben der Allgemeinuntersuchung wurde ein besonderer Wert auf einen möglichen und objektiven Gelenkbefund gelegt, durch Messen der Gelenkumfänge, der aktiven wie passiven Gelenkbeweglichkeit, der groben Kraft, sodaß wir für eine spätere Beurteilung des therapeutischen Effektes möglichst genaue Vergleichswerte besaßen.

III. Schwierigkeiten bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes

Schwierigkeiten bei der Beurteilung des Erfolges oder Mißerfolges der Amodiaquinbehandlung und seiner spezifischen Wirkung beim chronischen Gelenkrheumatismus ergaben sich in doppelter Hinsicht. Einmal lagen sie in der Krankheit selbst, dann aber zusätzlich in der Eigentümlichkeit der Chinolintherapie.

Charakteristisch für den Gelenkrheumatismus ist sein schubweiser Verlauf. Zwischen den einzelnen Schüben liegen Perioden von oft monatelanger Remission, nach denen der Prozeß erneut aufflackert und weiterschreitet. Ebenso unmotiviert, wie die Krankheit beginnt, kann sie jederzeit und in jedem Stadium mit oder ohne therapeutische Beeinflussung zur Ruhe kommen (1).

Aus amerikanischen Reihenuntersuchungen geht hervor, daß in 25% der Fälle eine Remission, in 10% eine Vollinvalidisierung unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Therapie zu erwarten sei und daß in weiteren 15% die Krankheit unbeeinflussbar bis zu einer Teilinvalidisierung fortschreite. Bei den verbleibenden 50% hänge der Verlauf weitgehend von der Art der Behandlung ab (1).

Die Schwierigkeit liegt also einmal im Erkennen der Krankheitsaktivität - ob Heilung oder nur zufällige periodische Remission - und zweitens darin, die 25% von möglichen Spontanheilungen mit in die Beurteilung des therapeutischen Erfolges einzubeziehen.

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich, wie gesagt, durch die Chinolintherapie selbst, da es galt, eine Latenzzeit von mehreren Wochen bis zum ersten Wirkungseintritt zu überbrücken. Das war in der Regel durch Bettruhe und Wärme allein nicht möglich. Deshalb mußten zusätzlich Salicylate, Phenylbutazon und auch Corticosteroide verordnet werden. (Phase I im Behandlungsschema).

Salicylsäure und Pyrazolone wirken in erster Linie analgetisch und antiphlogistisch.

In 50-80% der Fälle (Moll) läßt sich mit Butazolidin, das beim chronischen Gelenkrheumatismus meist eine größere Wirkung als die Salicylsäure besitzt, eine Besserung erzielen. Eine vollständige Remission tritt allerdings nur ausnahmsweise auf und ist eher als Spontanremission zu werten. Nach den von der A. R. A. aufgestellten Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges (siehe Seite 49) können Besserungsgrade II und III erreicht werden. Die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit kann gut gebessert werden, doch lassen sich nur ausnahmsweise normale Werte erzielen. Ebenso bleibt das Diagramm der Elektrophorese in typischer Weise pathologisch.

Um diese Schwierigkeiten zu verringern, wurde die zusätzliche Therapie so kurz wie möglich und nur so lange wie unbedingt nötig durchgeführt. Ferner wurde der Amodiaquin-Effekt erst von dem Zeitpunkt an gewertet, von dem ab nur Amodiaquin allein verordnet wurde.

Einen eventuellen Cortisoneffekt zu isolieren, war einfacher, da nach Weglassen des Hormons in der Regel bald ein Recidiv eintrat.

Bei der Beurteilung war uns ferner bewußt, welche Rolle gerade beim Rheumatiker die psychische Beeinflussung spielen kann.

IV. Beurteilung des therapeutischen Effektes

Nicht allein aus den oben erwähnten Gründen bereitet die Beurteilung des Therapieerfolges Schwierigkeiten, sie liegen auch darin, daß es abgesehen von Gelenkschwellung und Gelenkbeweglichkeit nur wenige objektive und eigentlich kei-

ne spezifischen Symptome gibt, die einen eindeutigen Rückschluß auf Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsprozesses liefern. Man ist im Wesentlichen auf den eigenen - subjektiven - Gesamteindruck und dem, den der Patient selbst gewinnt, angewiesen.

Da der chronische Gelenkrheumatismus keine reine Gelenkerkrankung ist, sondern praktisch der gesamte Organismus mehr oder weniger stark betroffen wird, gingen wir bei der Beurteilung folgendermaßen vor:

Wir fragten zunächst nach dem Allgemeinbefinden, der Müdigkeit, Gewichtsveränderung, nach Appetit, Schlaf, der psychischen Lage, nach vegetativen Störungen wie Fingertremor, Dermographismus, Schweißneigung - besonders der Hände -, dann nach dem Ausmaß der Schmerzen und Beschwerden, wofür die Anzahl der benötigten Schmerztabletten ein guter Hinweis wurde. Schließlich wurden der Grad und die Dauer der morgendlichen Gliedersteifheit erfragt, Kälte- und Wetterempfindlichkeit, Scheu vor Berührung mit kaltem Wasser etc..

Die Beweglichkeit der Glieder maßen wir nach Möglichkeit in Winkelgraden. Ein ebenso guter Anhalt waren aber auch bestimmte mindestausführbare Bewegungsausmaße, z.B. der Faustschluß oder mit der Hand hinter den Kopf oder auf den Rücken zu greifen, eine bestimmte Strecke zu gehen... Die Prüfung der groben Kraft, besonders der Hände, gab neben dem visuellen Eindruck einen Hinweis auf den Grad der Muskelatrophie.

Den aus solchen Gesichtspunkten gewonnenen, aber relativ subjektiven Eindruck, suchten wir durch objektive Untersuchungsbefunde zu sichern. Hierzu gehörte das Ausmaß der Gelenkschwellungen, welches durch Messen der Gelenkumfänge erfaßt wurde. Ein guter Hinweis waren auch die Schwierigkeit oder Möglichkeit den Ehering vom Finger zu streifen. Ferner die Laboruntersuchungen.

An erster Stelle standen hier die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten nach Westergren, deren Ausmaß nach allgemeiner Ansicht im direkten Verhältnis zur Aktivität des Gelenkprozesses steht, und das Elektrophorese-Diagramm. Hierbei besonders in fortgeschrittenen Stadien der Wert der Gamma-Globuline, in Frühstadien oder bei akuten Schüben der der Alpha- und Beta-Globuline. Ferner wurde der nach Waaler-Rose von Svartz und Schlossmann abgeänderte Agglutinationstest zur Bestimmung des sog. Rheumafaktors ausgeführt (Latex-Test). Regelmäßig wurden auch das rote und weiße Blutbild kontrolliert, um die fast stets zu beobachtende sekundäre Anaemie zu erfassen.

Bei der Beurteilung der Aktivität des Prozesses und der Frage, ob spontane Remission oder wirkliche therapiebedingte Besserung, kam uns zusätzlich folgender Umstand zustatten, daß wir die meisten Patienten auch während der kalten Jahreszeit und den naßkalten Übergangszeiten beobachten konnten, während welchen es erfahrungsgemäß und, wie die Anamnesen der Patienten zeigten, am häufigsten zu erneuten Krankheitsschüben kommt. -

Wenn es bei der Beurteilung des chronischen Gelenkrheumatismus bis jetzt auch noch keine spezifischen Hinweise und Anhaltspunkte gibt, so war es doch in der Zusammenschau aller jener Punkte möglich, ein klares und auch objektives Bild jedes einzelnen Falles und seines Ansprechens auf die eingeschlagene Therapie zu erhalten.

V. Das Krankengut

Das Krankengut setzt sich wie Tabelle I zeigt zusammen:

TABELLE I

Zahl der Pat.	Diagnose
36	chron. Polyarthritis
1	febris, rheum.
4	Arthrosen
1	Panarteriitis nodosa
2	Endangitis obliterans
1	Hämolyt. Ikterus (erworb.)
1	thrombopen. Purpura
1	Kälteagglutinine
1	Morb. Sjögren
insgesamt: 48	

Das Hauptinteresse galt den Patienten mit chron. Gelenkrheumatismus. Altersmäßig und nach Geschlecht teilen diese sich, wie Tabelle II zeigt, auf:

TABELLE II

Alter		Geschlecht	
in Jahren		weibl.	männl.
unter	20 Jahre	0	0
	20 - 30	1	0
	30 - 40	6	1
	40 - 50	8	2
	50 - 60	8	3
	60 - 70	4	2
über	70 Jahre	0	1
insgesamt:	36 (27 + 9)		

Das Krankengut, das der I. Med. Universitätsklinik München entstammt, umfaßte meist Patienten, deren Krankheit bereits fortgeschritten war und die ein relativ schweres Krankheitsbild boten. Die Aufteilung nach Krankheitsschwere wurde

nach den Gesichtspunkten der American Rheumatismus Association (A. R. A.) durchgeführt. Danach wird der chronische Rheumatismus in 4 Stadien unterteilt:

Stadium I : (Frühstadium)	Osteoporose, doch noch keine röntgenologisch erfaßbaren Knorpel- oder Knochendestruktionen; keine rheumat. Knötchen, keine Tendosynovitis.
Stadium II : (mittleres St.)	leichte Destruktion des Knorpels oder Knochens, rheumat. Knötchen und Tendosynovitis möglich.
Stadium III: (schweres Krankheitsbild)	Knorpel- und Knochendestruktionen, ausgeprägte Muskelatrophie, Subluxation, ulnare Deviation der Finger bzw. der Zehen.
Stadium IV : (Endstadium)	Stadium III mit Ankylosen.

Tabelle III zeigt die Aufteilung des Krankheitsgutes nach diesen Richtlinien:

TABELLE III

Stadium	Zahl der Patienten
Stad. I	4
Stad. II	10
Stad. III	19
Stad. IV	3

Zur genaueren Beurteilung der Patienten wurde auch eine Einteilung nach dem Grad der Funktionstüchtigkeit der Gelenke vorgenommen. Auch hier hielten wir uns an die Richtlinien der A. R. A. :

Funktionsgrade des Bewegungsapparates:

Grad I :	völlig normale Funktion
Grad II :	trotz Behinderung ausreichende Funktion
Grad III:	Funktion begrenzt (wenige oder keine Pflichten der tägl. Beschäftigungen und Selbstversorgung ausführbar)
Grad IV:	Funktion völlig eingeschränkt (geringe oder keine Selbstversorgung)

TABELLE IV

Funktionsgrad:
Grad I : 0
Grad II : 21
Grad III : 14
Grad IV : 1

Die Aufschlüsselung der Vorgeschichte nach Krankheitsdauer zeigt Tabelle V:

TABELLE V

Erkrankungsdauer in Jahren:	Zahl der Pat.:
1 Jahr	11
2 Jahre	3
3 Jahre	0
4 Jahre	4
5 Jahre	7
6 - 10 Jahre	4
über 10 Jahre	7

Von den 36 an chron. Gelenkrheumatismus erkrankten Patienten konnte die Behandlung nur bei 27 Patienten plangemäß, d.h. als Langzeit-Therapie über eine Dauer von mindestens 3 Monaten, durchgeführt werden. Da man, wie bereits mehrfach erwähnt, erst nach dieser Zeit mit einer Wirkung zu rechnen hat, wurden die Fälle von kürzerer Behandlungsdauer bei der Beurteilung außer acht gelassen. Die Ursachen, die bei 15 Patienten eine Langzeittherapie verhinderten, sind in der folgenden Tabelle VI aufgezählt.

TABELLE VI

Ursachen, die die Langzeittherapie verhinderten:	Zahl der Pat.:
1. Amodiaquin-Unverträglichkeit	2
2. Weigerung Tabletten einzunehmen	2
3. Weigerung zur Kontrolluntersuchung zu kommen	9
4. Asoziales Verhalten etc.	2
insgesamt:	15

Die Behandlungszeiten der länger als 3 Monate behandelten Patienten sind in der folgenden Tabelle VII aufgeführt:

TABELLE VII

Behandlungsdauer	Zahl der Pat.:
3 Monate	3
4 - 6 Monate	5
7 - 12 Monate	4
13 - 18 Monate	7

Fortsetzung der Tabelle VII

Behandlungsdauer	Zahl der Pat. :
19 - 24 Monate	4
25 - 30 Monate	2
31 - 33 Monate	2
insgesamt:	27

In 70% der Fälle war die Behandlungsdauer länger als 1/2 Jahr und in 56% länger als 1 Jahr.

Mit Ausnahme von drei Patienten, die sogleich ambulant behandelt worden waren, begann bei allen anderen die Therapie mit einer maximal 3 Monate dauernden Klinikbehandlung.

Wie bereits gesagt, wurde die Mehrzahl der Patienten mit Amodiaquin behandelt, nur eine Patientin erhielt wegen Amodiaquinunverträglichkeit Chloroquine. Bei fünf Patienten mit chronischer Polyarthritits wurde am Ende der Behandlung an Stelle von Amodiaquin Propoquin gegeben.

VI. Ergebnisse

Die Beurteilung der Therapieergebnisse erfolgte nach Richtlinien der A.R.A. in vier Erfolgsgraden:

Grad I :	keine Zeichen für rheumat.
(vollständige Remission)	Aktivität mehr vorhanden, irreversible anat. Veränderungen können bestehen bleiben.
Grad II :	Geringe restliche Gelenkschwellungen und rheumat. Aktivität können bestehen bleiben.
(wesentliche Besserung)	Gelenkentzündung nur teilweise beeinflussbar.
Grad III :	Labor- und klinischer Befund unverändert oder verschlechtert.
(geringe Besserung)	
Grad IV :	
(keine Besserung oder Verschlechterung)	

In Tabelle VIII sind die Behandlungsergebnisse von 27 Patienten mit chron. Gelenkrheumatismus, die mindestens 3 Monate lang mit Amodiaquin behandelt wurden, nach diesen Gesichtspunkten zusammengefaßt.

TABELLE VIII

Erfolgsgrad:	Zahl der Pat. :	
Grad I	3 = 11,5%	
Grad II	13 = 50%	61,5 %
Grad III	10 = 38,5%	

Fortsetzung der Tabelle VIII

Erfolgsgrad:	Zahl der Pat. :	
Grad IV	0	38,5 %
Grad 0	1	

insgesamt: 27

Grad II : 7 Patienten eher Grad I - II

2 Patienten eher Grad II - III

Grad III : 2 Patienten eher Grad III - IV

Grad 0 : In einem Fall von 3 monatiger Behandlungszeit war wegen der gleichzeitigen Cortisontherapie der Amodiaquin-Effekt nicht zu isolieren.

Recidive traten während der Behandlung in 3 Fällen auf.

Nebenwirkungen wurden, wenn man von den Nebenwirkungen am Auge, die in praktisch 100% der Fälle auftreten, bei den 36 an chron. Rheumatismus leidenden Patienten in 18 Fällen beobachtet, in 5 Fällen konnte deshalb die Therapie nicht plangemäß durchgeführt werden.

VII. Analyse

Das Verhältnis von Remission zur Dauer der Erkrankung, zur Erkrankungsschwere und zur Behandlungsdauer zeigen die nachfolgenden Figuren und Tabellen:

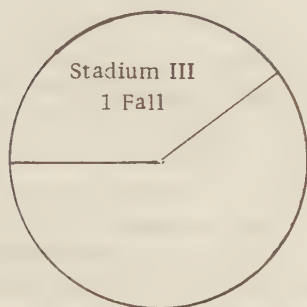
TABELLE IX
(Remission - Erkrankungsdauer)

Erfolgsgrad:	Zahl der Pat. :						
Grad I	3						
Grad II	1	1	3	1	4		3
Grad III	4			3			3
Grad IV	0						

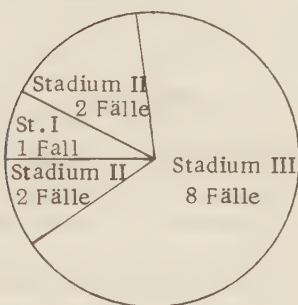
Erkrankungsdauer							
in Jahren:	1	2	4	5	5-10	über 10	

Figur I
Remission - Erkrankungsstadium:

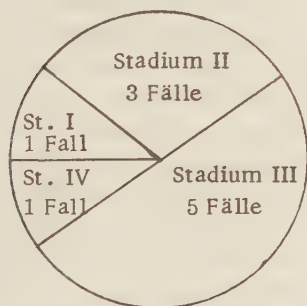
Erfolgsgrad I
(volle Remission)
bei 3 Fällen



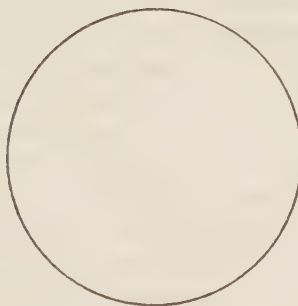
Erfolgsgrad II
(wesentliche Besserung)
bei 13 Fällen



Erfolgsgrad III
(geringe Besserung)
bei 10 Fällen

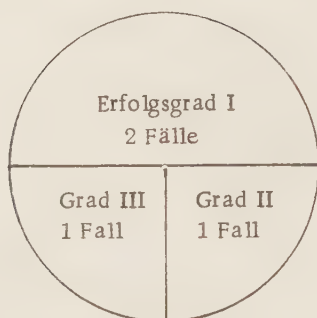


Erfolgsgrad IV
(keine Besserung)
bei 0 Fällen

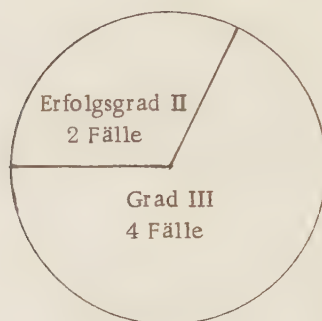


Figur II Erkrankungsstadium - Remission:

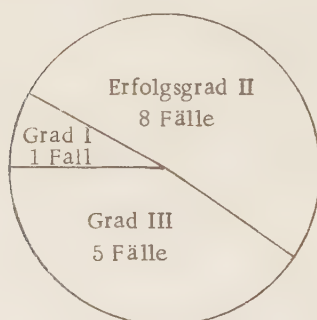
Stadium I
(Frühstadium)
bei 4 Fällen



Stadium II
(mittleres Stadium)
bei 6 Fällen



Stadium III
(schweres Krankheitsbild)
bei 14 Fällen



Stadium IV
(Endstadium)
bei 3 Fällen

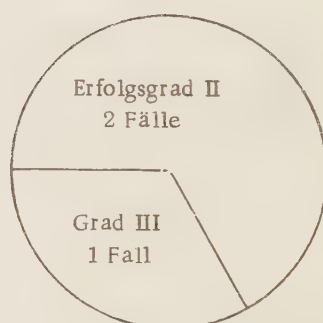


TABELLE X
(Remission - Behandlungsdauer)

Erfolgsgrad:			Zahl der Pat.:						
Grad I			1	1	1				
Grad II		1	2		4	2	2	2	
Grad III	2	1	3	2	2	2			
Grad IV	7								

Behandlungsdauer in Monaten:	0-2	3	4-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-33
---------------------------------	-----	---	-----	------	-------	-------	-------	-------

Man sieht also:

Bei einer Behandlungszeit unter 3 Monaten kam es zu praktisch keiner wesentlichen Besserung.

Alle 3 Fälle mit vollständiger Remission (Erfolgsgrad I) hatten keine lange Krankheitsanamnese. Bei zweien von ihnen handelte es sich um Frühstadien. Hiervon wiederum zeigte der eine Fall mehr das Bild der sog. sekundär chronischen Polyarthrit, im anderen Fall bestand zusätzlich eine Psoriasis, die von der Therapie unbeeinflusst blieb.

Im 3. Fall mit vollständiger Remission handelte es sich um ein ausgeprägtes, fortgeschrittenes Krankheitsbild mit einer Behandlungszeit von 15 Monaten.

In der Rubrik der Fälle mit wesentlicher Besserung (Erfolgsgrad II) finden sich praktisch alle Krankheitsstadien, auch Fälle mit jahrzehntelanger Krankheitsanamnese. Die Behandlungsdauer war fast durchwegs länger als ein Jahr. Das besagt aber nicht, daß es erst nach dieser Zeit zu einer wesentlichen Besserung in jedem dieser Fälle gekommen wäre.

Geringe Besserung (Erfolgsgrad III) wurde bei allen Patienten, die mindestens 3 Monate lang behandelt wurden, erreicht. Jedoch brachte in vier Fällen auch eine länger als ein Jahr dauernde Therapie keine weitere Besserung. In einem dieser Fälle handelte es sich um ein Endstadium mit Ankylosen, in einem anderen um ein sehr schweres Krankheitsbild vom Stadium III und in den restlichen beiden Fällen war wegen Nebenwirkungen eine konstante Therapie nicht durchführbar.

Bei den 10 Patienten mit geringer Besserung war in acht Fällen immerhin eine wesentliche Besserung der Gelenkbeweglichkeit und des Allgemeinbefindens festzustellen.

Keine Besserung (Erfolgsgrad IV) wurde, wie erwähnt, nur bei Patienten von kürzerer Behandlungsdauer als 3 Monate beobachtet.

Die ersten subjektiven Besserungen wurden in der Regel bereits in den ersten beiden Monaten von den Patienten angegeben. Zu deutlichen Besserungen der Laborbefunde kam es aber meist erst nach einer Behandlungszeit von 3-4 Monaten. Die Besserung gestaltete sich allmählich und erreichte in einigen Fällen nach einer

individuell sehr verschiedenen Zeit (von 5-20 Monaten) ein Optimum, das sich durch weitere Behandlung zwar halten, aber nicht mehr wesentlich steigern ließ. Hierzu zählten vor allem die Fälle mit Besserungsgrad I-II, die trotz langer Behandlungsdauer keine vollständige Remission erlangten, jedoch auch zwei Fälle mit Besserungsgrad III. In anderen Fällen steigerte sich die Besserung während der ganzen Behandlungszeit, auch nach mehrjähriger Behandlung, weiter, wenn auch in den letzten Monaten immer **langsamer**.

Nach Absetzen der Therapie blieb der therapeutische Effekt in der Regel wenigstens für eine gewisse, wenn auch individuell sehr verschiedene, Zeit bestehen.

Recidive während der Behandlung traten in drei Fällen auf: Einmal nach dem ersten Behandlungsmonat, einmal nach dem dritten und einmal nach dem sechsten. In den beiden ersten Fällen brachte die Weiterbehandlung eine gute Besserung, im letzten Fall aber konnte die anfänglich erzielte wesentliche Besserung nicht wieder erreicht werden.

Nach Absetzen der Therapie wurde in zwei Fällen ein Recidiv beobachtet: Einmal bereits nach wenigen Wochen, im anderen Fall nach einem völlig beschwerdefreien Intervall von 1 Jahr. Jedesmal ließ sich das Recidiv nach kurzer Zeit wieder beheben.

Die Nebenwirkungen werden wegen ihrer Vielfalt in einem eigenen Kapitel erörtert.

VIII. Amodiaquin bei anderen allergisch-hyperergischen Erkrankungen (Ergebnisse)

1.) *Febris rheumatica*: Eine Patientin mit *Febris rheum.* wurde 4 1/2 Monate lang mit Amodiaquin behandelt. Wir waren jedoch gezwungen gleichzeitig eine intensive Butazolidin-Steroidbehandlung durchzuführen, sodaß es nicht möglich wurde, einen Amodiaquin-Effekt zu verifizieren. Auf die zusätzliche Therapie konnte nicht verzichtet werden.

Amodiaquin scheint uns schon allein wegen seines verzögerten Wirkungseintrittes zur Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus' nicht geeignet.

2.) *Arthrosis deformans*: Vier Patienten mit *Arthrosis def.* wurden mit Amodiaquin behandelt, jedoch nur in zwei Fällen als Langzeittherapie, nämlich einmal 8 Monate lang und im anderen Fall 3 Monate lang. Die zwei restlichen Fälle konnten jeweils nur 14 Tage lang behandelt werden. In keinem der Fälle kam es zu einer **deutlichen** Besserung.

3.) *Panarteriitis nodosa*: Ein Patient, der neben einer chron. Polyarthrits auch von diesem Leiden befallen war, wurde 6 Monate lang mit Amodiaquin behandelt. Die rheumatischen Beschwerden ließen sich anfangs deutlich bessern, auch war ein Rückgang der deutlich zu tastenden Gefäßknötchen festzustellen. Die stark erhöhte BKS besserte sich. Es erfolgte jedoch später eine allgemeine Verschlechterung und der Patient verstarb etwa 1 Jahr nach Diagnosestellung. Wie weit der panarteriitische Prozeß durch Amodiaquin zu beeinflussen gewesen wäre, läßt sich leider

nicht mit Sicherheit feststellen, da der Patient aus begreiflicher Ungeduld nach 4-5 Behandlungsmonaten das Medikament nur noch unregelmäßig und schließlich garnicht mehr einnahm. - So lange sich für dieses bisher unheilbare Leiden aber kein besserer therapeutischer Weg anbietet, ermutigt die anfängliche Besserung zu weiteren Versuchen. Mag sich dann auch herausstellen, daß die beobachtete Besserung nur zufällig und von der Therapie unabhängig war.

4.) Endangitis obliterans: Zwei Behandlungsversuche schlugen fehl, da in einem Fall eine primäre Amodiaquinunverträglichkeit bestand, im andern der Patient sich Tabletten einzunehmen weigerte.

5.) Erworb. haemolyt. Ikterus: Eine Patientin mit hamolytischen Ikterus wurde 11 Monate lang mit Amodiaquin behandelt. Überraschenderweise kam es bei diesem durch Steroide nur gering beeinflubaren Fall unter Amodiaquin zu einer sehr guten, wenn auch nicht beständigen Remission. Abgesehen von der völligen subjektiven Besserung, konnten wir eine Normalisierung des Blutbildes, einen sehr deutlichen Rückgang der BKS (von 120/129 mm auf 19/43 mm), wie auch eine deutliche Abnahme der Antikörper beobachten (Gamma-Globuline, Coombs-Test).

Ob Amodiaquin das Krankheitsgeschehen wirklich besserte oder ob es nur ein Zufallsbefund war, läßt sich natürlich in diesem Einzelfalle nicht beweisen. Die Tatsache aber, daß 1. eine einjährige ACTH-Cortison-Therapie keine wesentliche Besserung brachte, es zweitens aber bereits wenige Monate nach Absetzen der Therapie zu einem schweren Recidiv kam, macht den Amodiaquin-Effekt **jedoch sehr** wahrscheinlich. Therapieversuche auf Grund dieser Beobachtung sind jedenfalls berechtigt.

6.) Thrombopenische Purpura: Ein Fall von thrombopen. Purpura, der aber nur 3 Wochen lang behandelt wurde, während denen es zu keiner sichtbaren Wirkung kam.

7.) Haemolyse bei Kälte-Agglutininen: Ein Fall, der 4 Monate lang behandelt wurde: wegen starker Nebenwirkungen konnte die Behandlung nur mit sehr kleinen Dosen (1/4 Tablette = 0,05g Amodiaquin) und auch dann nur unregelmäßig durchgeführt werden. Es kam zu keiner deutlichen Besserung.

8.) Morbus Sjögren: Ein Fall mit M. Sjögren wurde 24 Monate lang mit Amodiaquin und 4 Monate lang mit Propoquin behandelt. Es kam zu einer deutlichen subjektiven Besserung, auch die BKS und Gamma-Globuline normalisierten sich im Laufe der Behandlung. Die sog. Fäächchen-Keratitis war jedoch nach wie vor deutlich. - Auch dieser Fall ermutigt zu weiteren ähnlichen Versuchen.

IX. Nebenwirkungen

Bei den 48 mit Amodiaquin behandelten Patienten traten in 21 Fällen, das sind 41,6%, Nebenwirkungen auf, abgesehen von den nahezu regelmäßig beobachteten Einlagerungen in der Cornea. In 7 Fällen, das sind 14,5%, konnte die Thera-

pie deshalb nicht plangemäß durchgeführt werden. Im Folgenden werden entsprechend den Ausführungen von Seite 22 die Nebenwirkungen im einzelnen aufgeführt.

I. Primäre Amodiaquin-Unverträglichkeit: In einem Fall kam es jedesmal kurze Zeit nach Einnahme des Medikamentes zu starker Übelkeit und Erbrechen, was eine Therapie unmöglich machte. Es handelte sich um einen sehr nervösen Patienten, der angeblich auch sonst keine Tabletten vertragen konnte.

II. Frühnebenwirkungen - Nausea-Syndrom (Übelkeit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen ect.): wurde insgesamt 8 mal beobachtet. In 6 Fällen konnte die Therapie weitergeführt werden, in einem Fall wurde sie stark behindert, und in einem weiteren Fall mußte sie abgebrochen werden. Bei einer tgl. Dosis von 1 1/2 Tabl. bzw. 2 Tabl. wurde von 3 Patienten, die früher die übliche Dosis von 1 Tablette gut vertragen hatten, über Magenbeschwerden geklagt.

III. Spätauf tretende Nebenwirkungen:

a) Allergisch bedingt:

1. Dermatitis: Hautjucken kam 3 mal, ein makuläres Exanthem 1 mal zur Beobachtung. Nur in einem Fall verhinderte das starke Hautjucken die konsequente Durchführung der Therapie. In den anderen Fällen verschwanden die Erscheinungen trotz Weiterführung der Therapie wieder oder blieben doch so geringfügig, daß der Patient nicht wesentlich gestört wurde.

2. Lidödem, ähnlich dem Quinke'schen Ödem: Es trat in einem Fall auf und bildete sich, als wir das Medikament absetzten, schnell wieder zurück. Die Therapie konnte wieder aufgenommen werden, ohne daß es zu einem Rezidiv kam. Wegen der Einmaligkeit mag es vielleicht eine Zufallsbeobachtung gewesen sein.

b) toxisch bedingt:

1. Leukopenie: Bei 12 Patienten kam es während der Behandlung zu einer Senkung der Leukozytenwerte. Bei 8 von ihnen bis maximal 4000/cmm, bei zweien bis zu 3000/cmm und bei weiteren 2 Patienten unter 3000/cmm. Von den 4 Patienten mit starker Leukozytensenkung waren in 2 Fällen die Leukozytenwerte schon vor Behandlungsbeginn erniedrigt, in einem Fall ergab die Anamnese, daß bereits früher einmal eine starke Leukopenie aufgetreten war. Die Leukopenien machten sich meist erst nach einem halben bis 3/4 Jahr bemerkbar. Wir konnten die Therapie unter sorgfältiger Leukozytenkontrolle in allen Fällen fortsetzen, ohne daß es zu Ausfällen oder Infektanfälligkeiten kam. Nur in 2 Fällen mit Leukozytenwerten unter 300/cmm, bei denen sich trotz Reduzierung der Dosis die Leukozytenwerte nicht erholten, setzten wir die Behandlung ab und gaben in einem Fall dafür Propoquin, im anderen Deltacortril, worauf es rasch zu einem Leukozytenanstieg kam. - Solange Amodiaquin gegeben wurde, besserten sich die einmal erniedrigten Leukozytenwerte nicht.

2. Psychische Veränderungen: Ein Fall einer eigenartigen Stotterneurose wurde beobachtet: 2-3 Wochen nach Amodiaquineinnahme (1 Tabl./Tag)

stellte sich eine rasch zunehmende allgemeine Nervosität ein, die zu Gefühlsstörungen, vor allem aber zu einer sehr lästigen Sprachstörung führte: Die Patientin, die sonst fehlerfrei zu sprechen vermochte, stotterte sehr stark und war z. B. nicht mehr in der Lage, sich über ein Telephon zu verständigen. Einige Zeit nach Absetzen der Therapie verschwanden diese Erscheinungen wieder völlig. Sie waren reproduzierbar. Chloroquine, das wir daraufhin an Stelle von Amodiaquin gaben, wurde reaktionslos vertragen.

3. Pigmentveränderungen: Bei einer Patientin traten im 30. Behandlungsmonat am Hals und den Unterarmen dunkle Pigmentflecken auf, ohne daß vorher eine Sonnenexposition stattgefunden hätte (Patientin ist Klosterfrau).

4. Eine Patientin klagte über zeitweise verstärkten Haarausfall, eine andere gab an, die bisher regelmäßige Menstruation sei unregelmäßig geworden (Pat. 39 Jahre alt). Schließlich behauptete eine Patientin, wenn sie Amodiaquin einnahm, besserten sich ihre Varizen, und eine andere glaubte, eine Besserung der bisher starken Obstipation beobachtet zu haben.

c) Einlagerungen:

1. Die von BÄUMER (26) bei Chloroquine entdeckten Einlagerungen in den neutrophilen Granulozyten, die im mikroskopischen Bild als sog. toxische Granulation erscheint, konnten wir für Amodiaquin bestätigen. Sie waren bei einer tägl. Dosis von einer Tablette Amodiaquin regelmäßig mehr oder weniger stark ausgeprägt zu sehen. Wir beobachteten ferner kleinkörnige Einlagerungen im schmalen Plasmasaum der Lymphozyten, wenn auch nicht in der gleichen Häufigkeit.

2. Gelbverfärbung der Haut: In zwei Fällen wurde eine vorübergehende Gelbverfärbung der Haut beobachtet. Der Serumbilirubinspiegel war dabei im Bereiche der Norm.

3. Gelbverfärbung der Skleren: In 11 Fällen wurde eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Gelbverfärbung der Skleren beobachtet, die nach Absetzen des Medikamentes oder bei Reduzierung der Dosis wieder verschwand. Auch hier war der Serumbilirubinspiegel nie erhöht.

4. Einlagerungen in der Cornea: Sie traten bei einer täglichen Dosis von 1 Tablette Amodiaquin in nahezu 100%iger Häufigkeit auf. Sie erwiesen sich als reversibel. Wegen der geringen Erfahrungen, die bisher hierüber bestehen, wenden wir uns ihnen in einem eigenen Kapitel ausführlich zu.

X. Einlagerung von Amodiaquin in der Cornea und andere Nebenwirkungen am Auge

Sehstörungen bei Verwendung von Chinolinderivaten sind seit langem bekannt (28). Die davon betroffenen Patienten klagen meist über ein verschwommenes Bild beim Blick in die Ferne, über Flimmern vor den Augen und über Nebelsehen, wie durch einen Schleier. In einigen Fällen traten auch Haloerscheinungen auf (= regenbogenfarbene Kreise um punktförmige Lichtquellen), wie man sie vom Glaukomanfall her kennt. Da sich die Symptome nach Absetzen der Medikamente bald zurück-

bildeten, deutete man sie als Akkomodationsstörungen auf toxischer Grundlage. Als jedoch BLEIL 39) über einen Fall von Lupus Erythematodes berichtete, bei dem nach 18 tägiger Behandlung mit Amodiaquin neben Ikterus, Lethargie, Anorexie und Amenorrhoe auch eine teilweise "Erblindung" aufgetreten war, und er darauf hinwies, daß sich bei der Spaltlampenmikroskopie eine gleichförmig getrübe und von vielen horizontalen Streifen durchzogene Hornhaut darbot, wurde von den Engländern HOBBS und CALNAN 40) erstmals eine systematische Kontrolle der Cornea bei Patienten durchgeführt, die über längere Zeit mit Chloroquine behandelt worden waren. Das Ergebnis war überraschend: von 28 überprüften Patienten zeigten 22 Comeaveränderungen.

Wir untersuchten daraufhin unsere eigenen Patienten und stellten - zum Teil mit den von Bleil und Hobbs beschriebenen Befunden übereinstimmend - Folgendes fest:

In den subepithelialen Lagen der Cornea und in den Schichten um die Bowman'sche Membran finden sich zarte, punktförmige, weißlich-gelbliche Einlagerungen, die in feinsten Verteilung diffus über die ganze Cornea verstreut liegen. Durch örtliche Verdichtung oder Lichtung dieser Einlagerungen ergeben sich bei der Spaltlampenmikroskopie folgende charakteristische Phänomene

1. "Wolken", d.h. zarte, punktförmige, feinst verstreute, weißliche Einlagerungen in der Gegend der Bowman'schen Membran, manchmal von Aufhellungsstreifen durchzogen, die dadurch entstehen, daß an diesen Stellen die Einlagerungen weniger dicht liegen.
2. "Linien", d.h. Verdichtungen der punktförmigen Einlagerungen, sodaß sie als zusammenhängende Linien imponieren. Sie finden sich meist nur in der unteren Hälfte der Cornea, können sich hirschgeweihtartig aufzweigen, laufen jedoch manchmal parallel oder in Spiralen. Der Verlauf der Linien kann unterbrochen sein. Im fortgeschrittenen Stadium erscheinen die Linien gelblich-bräunlich pigmentiert, ähnlich den bekannten Stähli'schen Linien.
3. "Flecken", d.h. kleine, rundliche, makulöse Verdichtungen. (Flecken beobachteten wir nur in einem Fall).

Zur Veranschaulichung dieser Phänomene siehe Abbildungen I, II und III.

Im Gegensatz zu dem von Bleil beschriebenen Fall traten bei unseren Patienten die ersten sichtbaren Corneaveränderungen erst nach einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 3 Monaten auf. Es sei jedoch schon hier bemerkt, daß einige Patienten auch nach einer sehr langen, bis zu 17 monatigen Behandlung frei von Einlagerungen blieben, wir in einem anderen Fall aber bereits nach dem 1. Behandlungsmonat Einlagerungen feststellen konnten.

Je länger die Behandlung durchgeführt wurde und je höher die Dosis war, umso intensiver traten in der Regel die Einlagerungen in Erscheinung. Wir versuchten deshalb zum Zwecke der besseren Übersichtlichkeit die Corneabefunde in verschiedene Schwere-Grade einzuteilen. Da sich in allen Stadien aber alle charakteristischen

Phänomene entwickeln können, war eine Einteilung in qualitativer Hinsicht nicht möglich, und wir mußten uns mit einer quantitativen Einteilung begnügen. Und zwar wählten wir neben dem Grad 0 der normalen Cornea drei Schwere-Grade:

Grad 0 : Normale gleichmäßig durchsichtige Hornhaut.

Grad I : Anfangsstadium; eben beginnende, sehr zarte Wolkenbildung, manchmal von Aufhellungsstreifen oder zarten Linien durchzogen.

Grad II : Vollstadium; Linien und Wolken deutlich ausgebildet.

Grad III : kritisches Stadium; starke Wolken- und Linienbildung in einer Intensität, daß die Hornhaut weitgehend undurchsichtig erscheint.

Die hiernach eingestuftten Befunde von 24 von uns untersuchten und laufend weiter kontrollierten Patienten zeigt nachstehende Tabelle:

TABELLE XI

Name	Grad der Cornea- einlagerungen	Sehstörung	Therapiedauer in Monaten
D. P.	0	0	10
E. Th.	0	0	11
P. A.	0	0	20
S. S.	0	0	33
S. K.	1	0	5
S. Th.	1	0	5
P. J.	1	0	5 1/2
M. F.	1	0	6 1/2
W. M.	1	0	8
S. O.	1	0	14
S. M.	1	0	20
P. M.	1-II	0	15 1/2
A. R.	II	0	4
R. H.	II	0	12
K. R.	II	0	12
G. J.	II	+	14
K. M.	II	0	17
S. A.	II	0	25
R. F.	II	0	27
R. B.	II-III	0	15
S. M.	III	0	11
L. A.	III	0	21
H. A.	III	+	22
S. J.	III	+	24

Wir sehen also, in 5/6 der 24 von uns untersuchten Fälle konnten wir Cornea-
veränderungen feststellen, und nur 4 Patienten wiesen keine Einlagerungen auf. Bei
der näheren Betrachtung der Therapieanamnese dieser Patienten ergab sich, dass
nur Fall II der Tabelle während der gesamten Therapiezeit eine Tablette Amodia-
quin = 0,2g eingenommen hatte. Bei zwei weiteren Fällen wurde nur eine Tages-
dosis von 0,1g eingenommen und im 4. Fall mußte wegen cutaner Nebenwirkungen
mehrmals die Therapie um einige Wochen unterbrochen werden.

Grad I der Einlagerungen wurde 7 mal, Grad II 8 mal und Grad III 5 mal beob-
achtet.

Hinsichtlich der Stärke der Einlagerungen ergab sich eine weitgehende Abhän-
gigkeit von Therapiedauer und Tagesdosis. Wie Tabelle XI zeigt, wiesen
praktisch alle Fälle mit Einlagerungsgrad II und III eine Therapiedauer von minde-
stens 1 Jahr auf. Wie gesagt, fanden sich bei einer tägl. Dosis von 0,2g die ersten
spaltlampenmikroskopisch signifikanten Veränderungen meist nach 3-4 Monaten.
Es ist jedoch keineswegs so, daß bei genügend langer Therapiedauer stets der Ein-
lagerungsgrad III erreicht zu werden braucht. Einlagerungsgrad II dagegen trat bei
der üblichen Dosis mit großer Wahrscheinlichkeit auf, wenn die Therapie länger
als ein Jahr durchgeführt wurde.

Wurde die Therapie abgesetzt, so verschwanden, wie wir in mehreren Fällen
nachweisen konnten, die Einlagerungen in einer analogen Zeit von 3-4 Monaten
vollständig (siehe hierzu Abbildung 1 und 2). Schon eine Reduzierung der Dosis be-
wirkte eine deutliche Abnahme der Einlagerungsintensität. Wir konnten ferner bei
7 Patienten, die während der Amodiaquintherapie Corneaeinlagerungen aufwiesen,
einen allmählichen Rückgang der Einlagerungen bis zum völligen Verschwinden be-
obachten, nachdem wir an Stelle von Amodiaquin Propoquin verordnet hatten.

Bei späterer erneuter Aufnahme der Therapie zeigten sich bei genügend lan-
ger Therapiedauer die Einlagerungen von neuem.

Wie schon früher erwähnt, kam es in 11 Fällen zu einer pseudoikteri-
schen Verfärbung der Skleren. Sie ging mit dem Grad der Corneaeinla-
gerungen nicht parallel und wurde auch bei völlig normaler Cornea beobachtet.
Wir können sie also nicht als Indikator für Corneastörungen oder die Notwendigkeit,
die Therapie zu ändern, verwenden.

Linse und Glaskörper wiesen bei unseren Patienten keine charakteristi-
schen Veränderungen auf. Die zarten Pigmentverschiebungen in der Macula, auch
einmal drusenartige Herdchen am Augenhintergrund sind bei dem meist hö-
herem Alter der Patienten zu häufig, als daß sie auf die Therapie zurückzuführen
wären. Retinitis-pigmentosa-artige, periphere Pigmentierungen fanden sich nicht.
Nur bei einer Patientin wurden neben Corneaeinlagerungen III. Grades eine beidsei-
tige Papillenschwellung von etwa 1-1 1/2 Dptr. gefunden, die im Laufe der
Beobachtungszeit etwas zunahmen und vereinzelte kleine Netzhautblutungen am Pa-
pillenrand zeigten bei immer normaler Sehstärke und normalem peripheren wie zen-
tralen Gesichtsfeld. Die Arterien zeigten eine leichte Engstellung. - Nach Absetzen
der Tabletten wurden die Papillen wieder normal. Leider war die Patientin vor The-

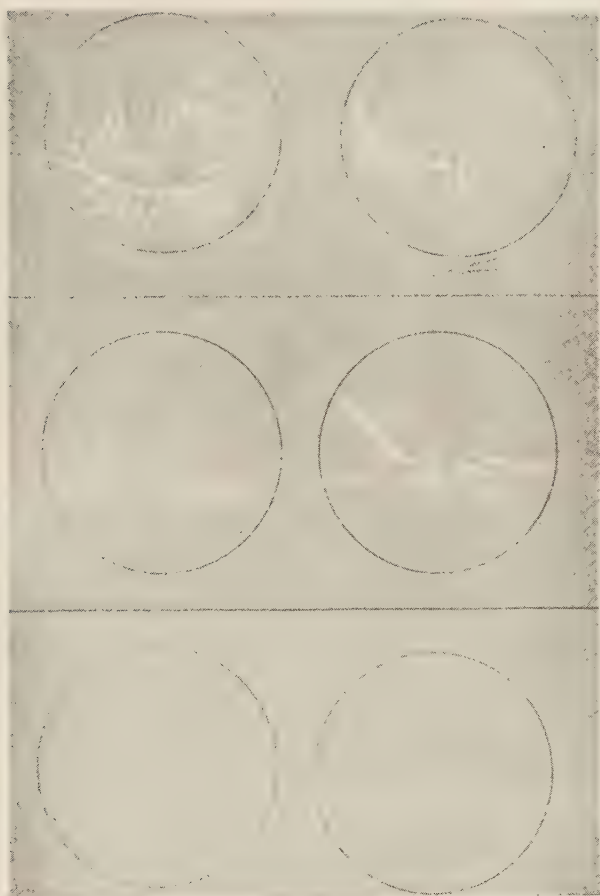


Abb. 1 Rückbildung einer nach 12 Monaten Amodiaquintherapie diagnostizierten Amodiaquineinlagerung in der Cornea nach Absetzen der Therapie. 1 Corneabefund am 27.2.59, 2 Corneabefund am 22.4.59, 3 Corneabefund am 29.7.59 (Pat. A.H.).



Abb. 2 Corneabefund nach 12 Monaten Amodiaquintherapie am 22.4.59. Bei einer Nachuntersuchung des Falles nach Absetzen der Therapie am 24.4.59 zeigte die Cornea am 29.9.59 keinerlei Einlagerungen mehr. (Der schattendichte runde Fleck entspricht einer alten Hornhautmarbe nach Fremdkörperverletzung).
(Pat. K. M.)



Abb. 3 Corneabefund nach 2 monatiger Chloroquine-Therapie. Neben vereinzelten Linienbildungen Einlagerungen mehr fleckförmigen Charakter.
(29.7.59, Pat. S. Th.)

rapieanfang nicht augenärztlich untersucht worden.

Drei Patienten klagten über Sehstörungen: Es wurde jedoch in einem Fall ein beginnender Altersstar und in einem weiteren eine Fädchen-Keratitis bei einem M. Sjögren festgestellt. Nur im 3. Fall war eine Abhängigkeit der Sehstörung von dem Grad der Corneaeinlagerungen mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, da das Nebelsehen nach Absetzen der Therapie parallel zum Rückgang der spaltlampenmikroskopisch sichtbaren Einlagerungen der Cornea verschwand. Es könnte jedoch auch sein, daß die gleichzeitig bestehenden, oben erwähnten Papillenschwellungen die Sehstörungen verursacht hatten. Vier weitere Patienten mit

Einlagerungsgrad III klagten dagegen über keinerlei Sehstörungen. Die Einlagerungen waren hier jedoch nicht so stark wie in dem Fall mit Sehstörungen.

Ursache der Einlagerungen:

Es besteht kein Zweifel, daß die Einlagerungen durch die Chinoline hervorgerufen werden. Ihre Abhängigkeit von Dosierung und Therapiedauer ist eindeutig. Ob sich nun die Chinolinderivate selbst ablagern oder ihre Abbauprodukte, steht noch zur Debatte. Es ließe sich denken, daß die basischen Chinoline mit sauren Mukopolysacchariden der Grundsubstanz der Cornea reversible Verbindungen eingehen.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die früher erwähnten Granula hingewiesen, die man in den Leukozyten finden kann. Beide Befunde wären ein Hinweis dafür, daß vielleicht mehr oder weniger der gesamte Organismus in ähnlicher Weise von Chinolinen durchsetzt wird.

Ein Versuch, an vier Kaninchen diese Erscheinungen zu reproduzieren, mißlang. Obwohl täglich pro Tier 0,2g Amodiaquin (-also die übliche therapeutische Dosis beim Menschen-) verfüttert wurden, war nur bei 2 Tieren nach Ablauf von 5 Monaten eine fragliche und leichte diffuse Hornhauttrübung festzustellen. Die typischen Charakteristika wie Linien oder echte Wolkenbildung entwickelten sich nie.

Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse:

Bei einer täglichen Dosis von 0,2g Amodiaquin kam es im Laufe von Monaten mit nahezu 100%iger Sicherheit zu einer mehr oder minder starken Hornhauteinlagerung, die, wie wir nachweisen konnten, nach Absetzen der Therapie wieder vollständig verschwand. Ein Fall zeigte ferner nach 12 monatiger Behandlungszeit eine eigenartige Schwellung beider Papillen, die nach Absetzen der Tabletten wieder verschwand. Ferner war in diesem Fall eine leichte Engstellung der Augenhintergrundsarterien festzustellen.

Ob diese letzte Beobachtung in Parallele zu setzen ist zu den von Hobbs und Mitarbeitern gefundenen Retinopathien bei 3 Patienten, die über 2 3/4, 3 Jahre bzw. noch länger mit Chloroquine behandelt worden waren, erscheint nicht sicher (29). Dort fanden sich in der Peripherie des Fundus unregelmäßige Retinitispigmentosa-artige Pigmentationen, ebenso Pigmentanlagerungen um die Macula mit Verengung der Netzhautgefäße, dazu Herabsetzung der Sehschärfe und parazentrale Skotome und größere periphere Gesichtsfelddefekte, Veränderungen, die auch nach Absetzen der Therapie nicht zurückgingen. Im Gegensatz dazu fehlte bei unserem Fall jegliche Funktionseinbuße, die dort als irreversibel angesehen wurde, und der Papillenbefund bildete sich, wie bereits gesagt, nach Absetzen der Therapie wieder völlig zurück. Lediglich die mäßige Gefäßverengung war auch später noch zu beobachten.

Zu therapiebedingten und reversiblen Sehstörungen kam es in einem Fall mit Einlagerungsgrad III in Form von Nebelsehen.

Ob die bei der Therapie mit Chinolinen vielfach beobachteten und als Akkomodationsstörungen gedeuteten Sehstörungen auf diese Corneapathie zurückzuführen sind, kann von uns nicht sicher beantwortet werden; denn häufig traten sie gerade im Beginn der Behandlung auf und besserten sich nach Herabsetzung der Dosis 26), während wir Sehstörungen, wie Corneaeinlagerungen, erst nach mehreren Behandlungsmonaten beobachten konnten. Der anfangs erwähnte, von Bleil beschriebene Fall von besonders hoher toxischer Manifestation zeigte aber, daß bereits nach 18 Behandlungstagen das "kritische Stadium" III. Einlagerungsgrades auftreten kann, zumal dann, wenn man, wie es in diesem Fall eines Erythematodes notwendig war, hoch dosiert. Bedenkt man ferner, daß es auch bei der Behandlung des chron. Rheumatismus häufig üblich ist, in den ersten 10-14 Tagen und auch noch länger relativ hohe Dosen, z. B. 1g Chloroquine, zu geben, in der Meinung, so schneller den "notwendigen Spiegel" zu erreichen, so könnte es durchaus möglich sein, daß jene Veränderungen, die zu erzeugen eine tägliche Dosis von etwa 0,25g viele Wochen braucht, bei einer hohen Dosierung auch nach kurzer Zeit eintreten können, und daß sie sich dann nach Reduzierung der Dosis so weit wieder zurückbilden, daß keine Sehstörungen mehr resultieren. Das Vorkommen von initialen Akkomodationsstörungen, die wir selbst nicht beobachtet haben, ist damit aber nicht widerlegt.

Auch jene Art von Sehstörungen, die nach Angaben von Pau und Bäumer 41) als Spätnebenwirkungen der Langzeittherapie mit Chl. c. quine auftreten können, nämlich Lichtüberempfindlichkeit, Blendungsgefühle, sowie Verdickung und Weißverfärbung von Corneaparenchymnerven, konnten wir in keinem Fall beobachten.

Wenn wir alles zusammenfassen, hat man am Auge mit folgenden Nebenwirkungen zu rechnen:

- 1) Einlagerungen in Cornea und Sklera, die sich uns, da reversibel, als relativ harmlos erwiesen.
- 2) Sehstörungen, die sowohl durch corneale Einlagerung, wie auch auf Grund toxischer Akkomodationsstörungen entstehen können, wie BÄUMER und andere Autoren annehmen oder gar als Folgeerscheinung einer
- 3) spätauf tretenden Retinopathie, wie sie von HOBBS und BÄUMER in Einzelfällen beschrieben wurde, und die sich als schwere irreversible Schädigung erwies.

Wenn die letztgenannten Nebenwirkungen auch äußerst selten zu sein scheinen, ist es auch allein der Corneaeinlagerungen wegen notwendig, bei einer Langzeittherapie mit Chinolinen regelmäßige Augenkontrollen zu fordern. Ist es doch durchaus nicht sicher, ob nicht doch bei zu lang dauernder Durchsetzung der Cornea mit Chinolinen oder deren Abbauprodukten eine bleibende Schädigung der Cornea resultiert, zumal auch nur selten Sehstörungen warnend auf bestehende Einlagerungen hinweisen.

XI. Zusammenfassung

In einer 2 1/2 Jahre lang durchgeführten Untersuchung wurde die Brauchbarkeit des Chinolinderivates Amodiaquin bei rheumatischen, wie auch anderen allergiebedingten Erkrankungen erprobt. Bei 48 Patienten wurde mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,2g Amodiaquin eine Langzeittherapie von mindestens drei Monaten angestrebt, was eine Gesamttherapiedauer von 430 Monaten, also nahezu 36 Jahren ergab. Die längste Behandlungszeit betrug 33 Monate. 15 mal konnte, nachdem die Therapie begonnen worden war, diese nicht planmäßig als Langzeittherapie durchgeführt werden, jedoch nur in zwei Fällen als Folge einer Amodiaquinunverträglichkeit. In allen restlichen 13 Fällen lag das Verschulden beim Patienten selbst, sei es, daß er nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen kam, was die häufigste Ursache war, oder daß er aus sonst einem Grund die Therapie verweigerte.

Die optimale tägliche Dosis lag bei 0,2g. Eine höhere Dosis vermehrte nur die Nebenwirkungen, ohne einen deutlichen Mehreffekt zu bewirken, eine niedrigere Dosis dagegen erschien als zu gering.

Von den 36 an chronischen Gelenkrheumatismus erkrankten Patienten konnte in 27 Fällen eine Langzeittherapie von mindestens 3 Monaten durchgeführt werden. In 70% dieser Fälle war die Behandlungsdauer länger als 1/2 Jahr und in 56% länger als 1 Jahr. Die Behandlung erfolgte zunächst 1 oder 2 Monate lang stationär, wobei in den ersten Wochen zur Überbrückung der Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt des Amodiaquins häufig eine Zusatztherapie in Form von Salicylaten, Butazolidin oder auch ACTH und Corticosteroiden nötig war.

Nach dieser Behandlungsperiode wurde die Therapie ambulant weitergeführt unter regelmäßigen Kontrollen im Abstand von anfangs 1, später 2 Monaten. Bei der Beurteilung wurde vor allem jene zweite ambulante Behandlungsphase gewertet, während der praktisch nur Amodiaquin verordnet wurde.

In 61% der Fälle konnte eine gute und sehr gute Wirkung erzielt werden (Erfolgsgrad I und II), in 38,5% war die erzielte Besserung gering (Erfolgsgrad III). Es kam jedoch auch in diesen Fällen in 80% zu einer deutlichen Besserung der Gelenkbeweglichkeit und des Allgemeinbefindens. Keine Besserung (Erfolgsgrad IV) beobachteten wir nur bei Patienten von kürzerer Behandlungsdauer als 3 Monate.

Jene 56% der Fälle, die länger als 1 Jahr behandelt wurden, erreichten in 73% der Fälle eine gute und sehr gute Besserung, während sich 27% der Fälle nur gering besserten. Von diesen wiederum war in 50% wegen Nebenwirkungen eine konstante Therapie nicht durchzuführen. Allgemein galt: Je länger die Therapie durchgeführt wurde, und je leichter das Krankheitsbild war, desto größer war die erzielte Remission. Jedoch konnten wir auch bei schweren Fällen vom Stadium III und IV in 44% eine gute und - wenn auch nur in einem Fall - sehr gute Besserung erzielen.

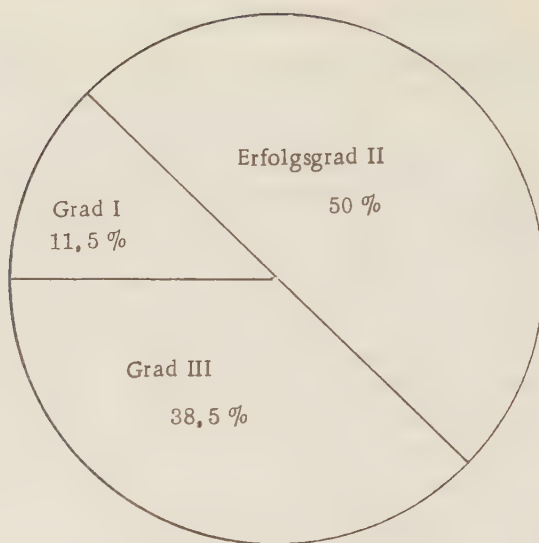


Fig. 3: Ergebnisse der Amodiaquintherapie beim chronischen Gelenkrheumatismus.

Recidive kamen sowohl während der Behandlung als auch nach Beendigung der Behandlung vor. Sie waren selten, und mit einer Ausnahme sprachen die Patienten auf eine erneute Amodiaquintherapie wieder gut an.

Da die Mehrzahl der Patienten nach Abschluß dieser Untersuchung weiter behandelt wurden, konnte über den Dauereffekt der Therapie nur ein vorläufiger Eindruck gewonnen werden. Nach diesem hielt die erzielte Besserung bei Erfolgsgrad I und II in der Regel wenigstens einige Monate an. In einem Fall jedoch von weitgehender Remission kam es genau nach Ablauf eines beschwerdefreien Jahres zum Recidiv.

Neben den Fällen mit chronischem Gelenkrheumatismus behandelten wir weitere 8 Fälle mit Krankheiten aus dem allergisch-hyperergischen Formenkreis und vier Fälle von Arthrosis deformans. Bei der Arthrosis deformans ließ sich kein deutlicher Therapieeffekt erkennen. Ebenfalls erschien und Amodiaquin zur Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus ungeeignet.

Ein Fall von Panarteriitis nodosa aber, und vor allem ein Fall mit erworbenen haemolytischen Ikterus, der sehr gut auf eine 11 Monate lange Amodiaquintherapie ansprach, rechtfertigten diese wie auch weitere therapeutische Versuche dieser Art. Schließlich sei noch auf einen Fall mit M. Sjögren verwiesen, bei dem es ebenfalls zu einer ermutigenden Besserung kam.

Überraschenderweise traten, abgesehen von den Nebenwirkungen am Auge, in 41,6% der Fälle Nebenwirkungen auf. In 14,5% konnte deshalb die Therapie nicht plangemäß durchgeführt werden.

Am häufigsten kam es zu einer mehr oder weniger starken Abnahme der Leukozytenwerte und zwar in 36% der mehrere Monate lang behandelten Fälle. Eine Agranulozytose wurde nie beobachtet, ebenso waren nie irgendwelche Zeichen einer erhöhten Infektanfälligkeit zu bemerken. So lange Amodiaquin gegeben wurde, besserten sich die einmal erniedrigten Leukozytenwerte nicht. Es kam jedoch nur in 4 Fällen zu einer Senkung unter 4 000 pro cmm. Zu Leukopenien besonders praedestiniert waren Personen, die früher schon einmal eine Leukopenie hatten oder bei denen schon vor Beginn der Behandlung niedere Leukozytenwerte bestanden. Nach Absetzen der Therapie erholten sich die Leukozytenwerte wieder.

In etwa 16,5%iger Häufigkeit sahen wir, daß zumeist im Behandlungsbeginn auftretende Nauseasyndrom, und bei länger behandelten Patienten in 9% allergische Hauterscheinungen.

Schließlich wurde noch 1 Fall einer primären Amodiaquin Unverträglichkeit und 1 Fall einer eigenartigen, aber sicher amodiaquinbedingten Stotterneurose beobachtet. Die sonst noch beobachteten Nebenwirkungen können wegen ihrer Einmaligkeit und möglichen Zufälligkeit außer acht gelassen werden.

Bei einer täglichen Dosis von 0,2g Amodiaquin kam es im Laufe von Monaten mit nahezu 100%iger Sicherheit zu nur spaltlampenmikroskopisch sichtbaren feinsten Einlagerungen in der Cornea, deren Intensität sowohl von der Dosis und Therapiedauer, wie auch wahrscheinlich von einem individuellen Faktor abhängig war. Sie sind, wie wir nachweisen konnten nach Absetzen der Therapie völlig reversibel, können aber, wenn auch günstigerweise nur selten, bei starker Intensität (Einlagerungsgrad III) zu Sehstörungen führen.

Reversible pseudoikterische Verfärbung der Skleren wurde in 33% der länger behandelten Fälle beobachtet. Ferner kam es in einem Fall zu einer eigenartigen Schwellung der Papillen, die ebenfalls reversibel war.

XII. Beurteilung und Schluß

Vor welche Schwierigkeiten man sich bei der Beurteilung des Erfolges oder Mißerfolges einer Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus, insbesondere aber der Chinolintherapie gestellt sieht, wurde bereits früher ausführlich dargelegt. Jetzt, am Ende unserer Untersuchung, bleibt die Frage zu beantworten: vermochte Amodiaquin wirklich den Krankheitsverlauf des chronischen Gelenkrheumatismus zu beeinflussen, oder waren die beobachteten Besserungen zufällig oder psychotherapeutischer Art, oder sind sie auf sonst eine Weise zu erklären.

Wenn wir auch keinen sog. doppelten Blindversuch anstellen konnten, und wenn auch die Zahl der beobachteten Patienten relativ gering war, so glauben wir doch, daß uns gerade auf Grund der durch die geringe Patientenzahl ermöglichten sehr genauen Beobachtung und der somit besser gesicherten Beurteilung einer Aussage möglich wurde. Sorgfältige Anamnese und Monate- bis jahrelange Beobachtung der Kranken zeigten in 61,5% der Fälle mit einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten eine gute bis sehr gute Besserung, bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr ließ sich die Erfolgsquote sogar auf 73% erhöhen. Mag diese letzte Zahl auch insofern trügen, daß der Teil der Patienten, der überhaupt nicht auf die Therapie ansprach, in der Regel nicht bis zu einer Dauer von 1 Jahr behandelt wurde, so beweist sie andererseits doch den Therapieeffekt, da es ohne Therapie nicht in einem so hohen Prozentsatz zu so lang anhaltenden und weitgehenden Remissionen kommt.

Ob mit Amodiaquin echte Heilungen erzielt werden können, kann mit Sicherheit nicht beantwortet werden. Dazu waren sowohl Patientenzahl wie auch die Dauer unserer Untersuchungen zu klein. Wenn ja, dann dürften sie selten sein und wahrscheinlich nur als Ergebnis sehr langer Therapiezeit. In der Regel wird man bei einem Ansprechen der Therapie eine weitgehende Besserung erwarten dürfen, die nicht nur den Krankheitsprozeß stationär hält, sondern auch dem Patienten Arbeitsfähigkeit und ein gut erträgliches Allgemeinbefinden gewährleistet. Es kann freilich, besonders wenn die Therapie vorzeitig abgebrochen wird, über kurz oder lang zu einem Rezidiv kommen, das jedoch in der Regel wieder gut auf Amodiaquin anspricht.

Man ist also praktisch gezwungen, die Therapie jahrelang, wenn auch mit immer kleineren Dosen und allmählich sich steigenden Therapiepausen durchzuführen. Im Hinblick auf die Schwierigkeit der Rheumatherapie überhaupt kann man hiermit zufrieden sein.

Daß aber nichts ohne Schattenseiten ist, zeigte unsere Untersuchung in mehrfacher Weise: Vom späten Wirkungseintritt abgesehen, der einmal eine anfängliche Zusatztherapie nötig macht - was zwar durch Kombinationspräparate nach Art des ELESTOL (Bayer) zu umgehen ist - und andererseits vom Patienten viel Geduld und Vertrauen fordert, wird sich stets ein gewisser Prozentsatz der Kranken für eine Langzeittherapie nicht eignen. Ferner aber, und das ist das Schwerwiegendste, ist man durch das mögliche Auftreten vielfacher Nebenwirkungen gezwungen, den Patienten über Jahre hinweg in sorgfältiger ärztlicher Überwachung zu halten. Als ernstere Nebenwirkungen, da für den Patienten nicht ohne weiteres zu erkennen, sind neben der Neigung zu Leukopenien die Nebenwirkungen am Auge anzusehen, sowohl die nur mit dem Spaltlampenmikroskop zu erkennenden, zwar, wie wir zeigen konnten, reversiblen Chinolinablagerungen in der Cornea, als auch eventuelle Retinopathien. Wenn die Letzteren auch äußerst selten zu sein scheinen, ist es

auch allein der Corneaeinlagerungen wegen nötig, bei einer Langzeittherapie mit Chinolinen regelmäßige Augenkontrollen vorzunehmen, da es durchaus nicht sicher ist, ob nicht doch bei zu lange dauernder Durchsetzung der Cornea mit Chinolinen eine bleibende Schädigung der Cornea resultiert, und andererseits Sehstörungen und pseudoikterische Verfärbung der Skleren nur selten warnend auf bestehende Einlagerungen hinweisen.

Gibt es ein Chinolinderivat, das ohne diese Nachteile als Langzeittherapeuticum anzuwenden wäre? Wie verhält sich Chloroquine?

Wenn wir BAGNALL's Vierjahres-Studie über den Wert von Chloroquine bei 108 an chronischen Gelenkrheumatismus erkrankten Patienten betrachten, der bei einer täglichen Dosis von 0,25g in 70% der Fälle einen guten und sehr guten Erfolg verzeichnen konnte, bei 70 der insges. 125 mit Chloroquine behandelten Patienten Nebenwirkungen, wenn auch oft nur rel. geringfügiger Art, beobachten mußte, und wenn wir ferner auf Grund der Untersuchungen von HOBBS 40) und BAUMER 41), wie auch aus einem selbst beobachteten Fall (Abb. 3) bei Chloroquine die gleiche Tendenz zu Corneaablagerungen annehmen müssen, so finden wir - wenn wir Patientenzahl und Therapiedauer mit in den Vergleich einbeziehen, - keinen augenscheinlichen Unterschied gegenüber Amodiaquin. Lediglich die Quote der Nebenwirkungen scheint für Chloroquine höher zu liegen. Aber auch das mag mit der höheren Zahl der behandelten Patienten zusammenhängen.

Propoquin, ein wie Amodiaquin ebenfalls von PARKE u. DAVIS, Detroit, entwickeltes Chinolinderivat, das wir am Ende unserer Untersuchung bei einigen Patienten verwenden konnten, scheint hinsichtlich der Verträglichkeit besser zu sein. Fest steht, daß es bei einer Dosierung von einer Kapsel = 0,2g pro Tag nicht zu Einlagerungen in der Cornea führt. Ob es jedoch auch den gleichen therapeutischen Effekt wie Amodiaquin zu liefern vermag, müssen spätere Untersuchungen zeigen. -

Fassen wir zusammen: Mit der Entdeckung der Chinolinderivate für die Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus erhielt der Arzt in Form der Langzeittherapie ein neues Heilverfahren, das ihn befähigt, mit relativ geringem Kostenaufwand bei dem größeren Teil seiner an chronischem Gelenkrheumatismus erkrankten Patienten und möglicherweise auch bei anderen allergisch-hyperergischen Erkrankungen mit gutem Erfolg zu helfen. Für eine gewisse Patientenzahl, die nicht zu unterschätzen ist, kommt jedoch diese Therapie nicht in Frage, einerseits infolge der Nebenwirkungen, andererseits aber auch, weil sich manche Patienten nicht für eine geregelte Langzeittherapie eignen. Ob die Therapie mit Amodiaquin oder Chloroquine durchgeführt wird, bleibt gleichgültig, da sich beide Derivate hinsichtlich Wirksamkeit wie auch Nebenerscheinungen nicht wesentlich unterscheiden.

Ob mit diesen Chinolinderivaten spezifische Antirheumatica gefunden wurden, kann nicht beantwortet werden, solange man über Ätiologie und

Pathogenese des chronischen Gelenkrheumatismus so wenig Sicheres weiß wie heute. Auch hinsichtlich eines Wirkungsmechanismus' der Chinoline beim chronischen Rheumatismus sind wir bisher ganz auf Vermutungen angewiesen.

Vielleicht werden spätere Versuche und Beobachtungen mehr Licht in dieses noch wenig durchschaubare Kapitel der Medizin bringen, sodaß man über diesen "Tartarus der Menschheit nicht immer nur wähne, sondern endlich auch wisse."

T E I L - D

ANHANG

(Kasuistik und Literaturverzeichnis)

I. Kasuistik (48 Patienten)

<u>Ra. Barbara</u>	Diagn.:	Prim. chron-Polyarthritis
geb. 28.11.95	Stadium:	II - III
	Behandlungsdauer:	15 Monate
	Besserungsgrad:	I

ANAMNESE :

1957: Beginn der chronischen Gelenkerkrankung am Daumengrundgelenk der rechten Hand mit Schwellung, Rötung, Schmerzen, und subkut. Knötchenbildung. Bald waren auch die übrigen Finger- und Handgelenke beiderseits befallen. Daneben bestanden starke Schmerzen der Arm- und Schultermuskulatur. Die grobe Muskelkraft schwand schnell. Wetter- und Kälteempfindlichkeit stellten sich ein. Da die Patientin sich nicht mehr selbst versorgen konnte, erfolgte am 2.12.57 die Klinik-einweisung.

BEFUND : (2.12.57)

62 jhr. Patientin in reduziertem KZ. und gutem EZ. Schweißneigung und Fingertremor.

Extremitäten:

Fingergrundgelenke beiderseits kolbenförmig aufgetrieben. Hände in ulnarer Deviation, grobe Kraft herabgesetzt, Faustschluß möglich, doch sehr schmerzhaft. Die übrigen Extremitätengelenke zeigen keine wesentliche Beweglichkeitseinschränkung.

Röntgenbefund:

Hände: Keine deutlichen Zeichen eines degenerativen Knochenumbaus.

Laborbefund:

BKS.: 26/47mm Weltmann: 5 R

Elpho.: Alb.: 43,0%

α_1 : 8,7%

α_2 : 11,0%

β : 13,7%

γ : 22,8%

Latex-Test: +.

Blutbild: Hgb.: 96%, Erythro. 5.34 Mill. Leuko.: 3.900 (Segment: 71%, Lymphoz.: 25%)

THERAPIE :

Camoquin: vom 5.12.57 - Juni 59

(In den ersten Tagen 2 Tabl. tägl., sonst 1 Tabl. pro Tag. In den letzten 3 Monaten 1/2 Tabl. tägl.)

Physikalische Therapie: vom 2.12.57 - 9.1.58.

VERLAUF :

Jan. 58 : Am 9.1. im gebessertem Zustand entlassen.

April : Seit 9.1. kein Camoquin mehr. Die alten Beschwerden (Wetterempfindlichkeit, Gelenkschmerzen in den Händen, Herabsetzung der groben Kraft, Schweißneigung etc.) bestehen noch. Gamma-Glob.: 25,9%, Ab jetzt wieder tägl. 1 Tabl. Camoquin.

Juni : BKS: 8/18 mm.

Sept. : BKS: 12/27 mm, Gamma-Glob.: 21,1%. Die Patientin fühlt sich deutlich gebessert, die grobe Kraft ist wieder gut hergestellt. Nur noch hin und wieder leichte Gelenkschmerzen. Ab und zu aber Juckreiz.

Dez. : Patientin fühlt sich gesund, kann sogar wieder Holzsägen. Keine Wetterempfindlichkeit mehr. BKS: 36/50 mm, Gamma-Glob.: 20,0%, Hgb.: 106%, 96 Mill. Erythrozyten. Patientin leidet zur Zeit an einer Bronchitis.

März 59 : Camoquin wird auf 1/2 Tabl. täglich reduziert.

Mai : Nur noch ganz geringe Restsymptome: Ab und zu leichtes Ziehen in den Fingergelenken. BKS: 8/26 mm.

Juni : Leukozyten auf 3.480 gesunken, Therapie wird deshalb abgebrochen. Gamma-Glob.: 17,2%.

Sept. : BKS: 10/23 mm, Gamma-Glob.: 15,1%, Latex-Test: - Cornea o. B. Leukozyten: 3.500 pro cmm. Kein Recidiv.

Nov. : Status idem. Leukozytenwerte noch nicht wieder angestiegen.

Sept. 60 : Patientin fühlt sich in der ganzen letzten Zeit gut. Die rheumatischen Gelenksbeschwerden sind vollkommen verschwunden. BKS: 9/22 mm, Gamma-Glob.: 21,4%, Leukozyten: 3.900 pro cmm. Seit Juni 1959 nahm die Patientin kein Camoquin mehr, es kam zu keinem Recidiv.

Augenkontrolle:

Cornea: Einlagerungsgrad II - III (Nach 12 Therapiemonaten)

Skleren: Subikterisch.

Nach einer 4 monatigen Therapiepause Cornea und Skleren o. B.

Leukozyten:

2.12.57 : 3.900	13. 8.59 : 3.300
23.12.57 : 5.000	29. 9.59 : 3.500
12.12.58 : 4.150	26.11.59 : 4.900
25. 5.59 : 4.000	9. 9.60 : 3.900
24. 7.59 : 3.100	

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Vollkommene subjektive Beschwerdefreiheit, grobe Kraft und Leistungsfähigkeit wieder hergestellt, Wetterempfindlichkeit, Schweißneigung und Fingertremor verschwunden. Klinisch ist kein pathologischer Befund mehr zu erheben, selbst die ulnare Deviation der Finger und Hände wurde beseitigt. Lediglich noch reizlose Reste der klobigen Auftreibung der Fingergrundgelenke.

BKS.: von 26/47 mm - 10/23 mm, Gamma-Glob.: von 25,9% auf 15,1%. Funktionsgrad der Gelenkbeweglichkeit von II - I.

Besserungsgrad: I.

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad II - III.

Skleren: subikterisch.

Ab und zu Juckreiz, der aber in erträglichem Ausmaß blieb.

Senkung der Leukozyten.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 62 jhr. Patientin handelt es sich um einen seit einem Dreivierteljahr bestehenden chronischen Gelenkrheumatismus. Durch eine 15 monatige reine Camoquinbehandlung konnten sämtliche subjektive wie objektive patholog. Befunde beseitigt werden. Das während der Behandlung nochmalige Ansteigen der BKS auf 36/50 mm ist wahrscheinlich auf eine bestehende Emphysebronchitis zurückzuführen. Als Nebenwirkungen traten eine starke Einlagerung in der Cornea, sowie subikterische Verfärbung der Skleren auf, welche aber nach Absetzen der Behandlung vollständig wieder verschwanden. Während der Behandlung trat ferner ein zwar lästiges, aber doch noch zu ertragendes Hautjucken auf. (Die Patientin neigte auch früher leicht zu allergischen Reaktionen, es besteht z.B. eine Terpeninüberempfindlichkeit). Schließlich wurde auch ein Absinken der schon vor Beginn der Behandlung erniedrigten Leukozytenwerte beobachtet, die jedoch nie unter 3.000 pro cmm abfielen. Da auch nach 1 Jahr seit Therapie-Ende die Leukozytenwerte immer noch niedrig lagen, glauben wir, daß Camoquin zwar pressorisch auf die Leukozytenbildung wirkte, jedoch nicht die eigentliche Ursache für den niedrigen Leukozytenwert **darstellt**.

<u>Di. Paula</u>	Diagn.:	Sec. chron. Polyarthritits
	Stadium:	I
	Besserungsgrad:	I
	Behandlungsdauer:	10 Monate

ANAMNESE :

Als Kind häufig Tonsillitiden; 1944 mit 19 J. eine schwere Halsentzündung, die ursprünglich als Diphtherie angesehen wurde, (Rachenabstrich war aber negativ), und 3 Wochen dauerte. 10 Tage nach Abklingen der Halserscheinungen traten rheumatische Beschwerden auf, zunächst in den Zehengelenken, bald aber auch in den Sprung-, Knie- und Schultergelenken. Die Patientin konnte 6 Wochen keinen Schritt mehr gehen und war 4 1/2 Monate arbeitsunfähig.

1957, Oktober, Grippe mit anschließender eitrig-anginöser Angina. 14 Tage später ziehende Schmerzen in den Waden und Zehen. Bald übergreifen der Beschwerden auf Sprung- und Kniegelenke, Schulter und Hand wie beim ersten Mal. Am 7. November erfolgte die Klinikeinweisung.

BEFUND : (7.11.57)

34 jährige Patientin in gutem AZ. und EZ. Kann wegen starker Schmerzen in den Fußgelenken nicht gehen.

Extremitäten:

Hände: Fingergrundgelenke, besonders der linken Hand, geschwollen und schmerzhaft, keine Fehlstellungen der Glieder, grobe Kraft deutlich herabgesetzt.

Kniegelenke: Schwellung, Rötung und Schmerz, besonders links.

Sprunggelenke: Sehr starke Schwellung, Schmerzhaftigkeit und Rötung besonders links.

Röntgenbefund:

An beiden Hand- und Sprunggelenken keine größeren degenerativen Veränderungen. Die Knochenstruktur zeigt ebenfalls ein normales Bild.

Laborbefund:

BKS: 80/122 mm

Weltmann: 2 R

Elpho: Alb.: 27,5%

Alb./Glob.: 0,38

α_1 : 9,6%

α_2 : 16,9%

β : 16,4%

γ : 29,6%

Blutbild: Hgb.: 76%, Erythr.: 3,81 Mill. F.J.: 1,0 Leukoz.: 7600
(Segm.: 76%, Lymphoz.: 23%)

THERAPIE :

Butazolidin: vom 7.11.57 - 17.12.57

Deltacortril: vom 14.11.57 - 4.12.57

Camoquin: vom 6.12.57 - Dez.58

(Zuerst 8 Tage lang 2 Tabletten tägl., später jeweils eine Tablette.
Im März 58 wurden keine Tabletten genommen)

VERLAUF :

Der akute rheumatische Schub konnte mit Hilfe von Butazolidin und Deltacortrin beherrscht werden (Schmerzlinderung, Abschwellen der Gelenke, BKS: 17/38 mm, Elpho: 8,1%, : 29,8%), deshalb wurden diese Medikamente nach Ablauf eines Monats abgesetzt, und lediglich Camoquin weiter gegeben.

Dez. 57 : Entlassung aus der Klinik in gebessertem, doch nicht schmerzfreien Zustand.

April 58 : Gelenkbeschwerden weitgehend zurückgegangen, nur noch ziehende Schmerzen in den Fingergrundgelenken links, besonders bei Witterungswechsel. BKS: 10/17 mm.

Aug. 58 : Patient ist voll arbeitsfähig, nur noch leichte Wetterfühlbarkeit.
BKS: 7/17 mm. Elpho: : 7,8%, : 17,0%.

Nov. 58 : Status idem, kein Recidiv.

Dez. 58 : BKS: 7/17 mm. Elpho: : 15,9%,

Da keinerlei rheumatische Symptome mehr nachgewiesen werden konnten, wurde die Camoquin-Kur beendet.

Augenkontrolle: Kein pathologischer Corneabefund (26. 11. 58)

Leukozyten: 23.11.57 : 10.800
 18.12.57 : 4.250
 3. 7.58 : 6.100
 23. 9.58 : 5.400.

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Gelenke vollkommen abgeschwollen, schmerzfrei und frei beweglich. Alle Zeichen eines rheumatischen Geschehens konnten beseitigt werden. Die Patientin ist voll arbeits- und leistungsfähig. Funktionsgrad der Gelenkbeweglichkeit von III-I. BKS: von 80/120 mm zu 7/15 mm. Alpha-Globuline von 16,9% - 7,3%, Gamma-Globuline von 29,6% - 15,9%.

Besserungsgrad: I

Nebenwirkungen: Ø

ZUSAMMENFASSUNG

Es handelte sich bei der Patientin um den zweiten Schub einer sog. sec. chron. Polyarthritis, der sich mit Butazolidin und Steroiden leicht dämpfen ließ. Die nach Absetzen dieser Medikamente noch erheblich rheum. Symptome (Gelenkschmerzen, erhöhte BKS, Gamma-Globuline: 29,8%, Wetterempfindlichkeit etc.) konnten durch eine 10 monatige Camoquinkur vollkommen beseitigt werden. Auch während des Wintereinbruchs trat kein Recidiv mehr auf.

<u>Po. Fritz</u>	Diagn.:	Polyarthritis psoriatica
geb. 16.2.05	Stadium:	I
	Behandlungsdauer:	6 1/2 Monate
	Erfolgsgrad:	I

ANAMNESE :

1954 : Psoriasis am ganzen Körper, bes. an den unteren Extremitäten.
1956 : Intermittierende Schmerzen in Schulter- und li. Ellbogengelenk, in den Knien und Sprunggelenken.
1958 Febr.: Akute Verschlechterung aller Beschwerden, sodaß der Patient das Bett hüten mußte.
am 7.3. erfolgte die Klinikeinweisung.

BEFUND : (7.3.58)

54 jährige Patientin in ausreichendem AZ. und EZ. Myogelosen der Rücken- und Schultermuskulatur.

Extremitäten:

An den oben erwähnten betroffenen Gelenken ist äußerlich kein path. Befund feststellbar. Die Glieder sind in allen Gelenken beweglich, li. Ellbogengelenk deutl. wärmer als re., feinkörnige Crepitatio, in diesem Gelenk sind die Schmerzen zur Zeit am quälendsten.

Psoriasisherde von Pfennig- bis Markstückgröße sind über den ganzen Körper verteilt.

Nach Entfernung der Schuppen tritt die charakteristische tauförmige Blutung auf.

Röntgenbefund:

Sprung- und Ellbogengelenk.: keine ausgesprochenen degenerativen Veränderungen.

Laborbefund:

BKS.: 5/13 mm,

Elpho.: Alb.: 57,8%

α_1 : 6,7%

α_2 : 8,2%

β : 10,1%

γ : 17,2%

Blutbild: Hgb.: 113%, Ery.: 5,10 Millionen, Leukoz.: 6.500, Thromb.: 290.000

THERAPIE :

Ultracorten: vom 3.3.58 - 7.3.58

Camoquin: vom 7.3.58 - 27.9.58

1 Tabl. tägl., in den letzten 2 Monaten nur noch alle 2-3 Tage eine Tabl.

VERLAUF :

April 58 : Das Allgemeinbefinden und die Gelenksbeschwerden besserten sich bereits nach einem Monat sehr gut.

Juni : Keine Gelenksbeschwerden mehr. BKS.: 2/4 mm, Gamma-Glob.: 18,0%

Sept. : Patient voll arbeitsfähig, fühlt sich bei gutem Appetit völlig gesund.

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Allgemeine Krankheitserscheinungen, wie Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit etc., wie alle Gelenksymptome wurden vollständig beseitigt.

BKS.: von 5/13 mm - 2/4 mm, die Serumeiweißwerte lagen immer im Bereiche der Norm.

Besserungsgrad: I

Nebenwirkungen: Skleren subikterisch.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 54 jährigen Patienten handelt es sich um eine seit 2 Jahren bestehende, zu einer Psoriasis hinzugetretene leichte Polyarthrit, bei der vor allem Allgemeinsymptome und Gelenkschmerzen dominierten. Beides ließ sich durch eine 6 monatige Camoquinur vollkommen beseitigen. Auffällig war der relativ frühe Wirkungseintritt bereits nach 1 Monat. Eine Gelbfärbung der Skleren setzte im 5. Therapiemonat ein. Die Psoriasis wurde durch die Behandlung nicht beeinflusst.

<u>Rö. Franziska</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 18.5.01	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	Camoquin: 27 Monate Propoquin: 5 Monate
	Besserungsgrad:	I - II

ANAMNESE:

- 1939 : Beginn der Gelenkerkrankung mit Schmerzen, Rötung und Schwellung an den Fingergrundgelenken beiderseits.
- 1947 : Befall sämtlicher Extremitätengelenke. Alle Behandlungsversuche mehr oder weniger erfolglos. Nach Irgyppyrin Hautexanthem.
- 1955 : Klinikaufenthalt wegen sehr schlechten Allgemeinzustandes. Therapieversuch mit Gold und Cortison konnten das Krankheitsbild bessern. Es war jedoch eine Dauer-Erhaltungsdosis von Cortison notwendig, um eine einigermaßen genügende Schmerzfreiheit zu erreichen.
- 1958 : Februar: Spontanfraktur des 5. Lendenwirbelkörpers infolge starker Osteoporose (Cortisonbehandlung inzwischen 32 Monate lang!).

BEFUND: (Januar 1958)

56 jährige Patientin von gutem AZ. und EZ. Es besteht eine starke Wetterempfindlichkeit, die Patientin vermeidet jede Berührung mit kaltem Wasser, Schmerzen hauptsächlich in den Fingergrundgelenken und im rechten Knie.

Extremitäten:

Schwellung und Druckschmerz der Fingergrundgelenke. Sämtliche Finger in Subluxation und ulnarer Abduktion. Faustschluß nicht vollkommen möglich. Rechtes Knie: Schmerzhafte Bewegungseinschränkung, kein Erguß.

Laborbefund:

BKS: 48/64 mm

Elpho: Alb.: 45,3%

Weltmann: 5 R

α_1 : 5,2%

Alb./Glob.: 0,83

α_2 : 12,8%

β : 17,2%

γ : 19,5%

Blutbild: Hgb.: 88%, Erythrozyt. 4.3 Mill. Leukozyt.: 7.200, (9% Eosin.).

THERAPIE:

Cortison: bis 21.2.58,

Camoquin: vom 29.1.58 - Juli 1960

(anfangs 1 Tabl. tägl., im letzten Jahr tägl. 1/2 Tabl.)

Propoquin: vom Juli 1960 bis November 1960.

(jeden 2. Tag eine Kapsel)

Einreibungen mit Rheumasan.

VERLAUF:

Jan.-Febr.58: Trotz Absetzens der NNR-Präparate am 21.2. (Spontanfraktur des WK!) keine Verschlechterung. BKS: 12/30 mm.

- März : BKS: 15/25 mm.
 April : Weiterempfindlichkeit, Scheu vor kaltem Wasser, Schmerzen, vor allem im rechten Knie.
 Juli : Klinischentlassung; Gelenkzustand unverändert.
 Aug.-Sep.: Kein Camoquin. Gamma-Globulin 22,6%
 Nov. : Seit Oktober wieder tägl. eine Tabl. Camoquin. Gelenkbeschwerden gering. Grobe Kraft etwas gebessert. Hin und wieder Schmerzen im Knie. Gamma-Globulin 19,2%.
 März 59 : Die Patientin versorgt ihren Haushalt wieder selbst. Seit Dezember 58 eine halbe Tabl. Camoquin.
 Mai : Patientin strickt seit 15 Jahren zum erstenmal wieder.
 Aug. : Zustand befriedigend, nur noch hin und wieder ziehende Schmerzen im rechten Knie. Die zu Beginn der Behandlung deutlich ausgeprägte morgendliche Gliedersteifheit ist vollkommen beseitigt. Ab jetzt wieder eine Tabl. Camoquin tägl.
 Dez. : Gammaglobuline 17,9%
 Juli 60 : Zustand gut. Die Patientin wird auf eine Kapsel Propoquin jeden 2. Tag umgestellt.
 Aug. : Kleines Recidiv: Für kurze Zeit etwas stärkere Schmerzen im rechten Handgelenk.
 Sept. : Patientin fühlt sich kräftig und gut. Scheu vor kaltem Wasser besteht noch, auch hin und wieder leichtes Ziehen im rechten Knie. Gammaglobuline: 13,8%, BKS: 8:30 mm.
 Nov. : Status idem. Pat. zufrieden.

Augenkontrolle:

Cornea: Linien und Wolken Grad II bis Juli 1960. Im November nur noch geringe Spuren von Einlagerungen (Rückbildung während der Propoquinbehandlung!).
 Skleren: o. B.

Leukozyten:	18.6.56 : 8.150	3. 8.59 : 5.200
	30.1.58 : 7.200	29. 9.59 : 4.400
	17.2.58 : 4.200	2.12.59 : 4.000
	11.4.58 : 4.600	5. 9.60 : 6.150
	26.5.59 : 4.600	19.10.60 : 8.500

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Nahezu vollständige Schmerzf়reiheit der Gelenke, morgendliche Steifheit der Glieder verschwunden, grobe Kraft wieder erlangt. Die Patientin fühlt sich seit 15 Jahren wieder erstmals voll arbeitsfähig. Als Restsymptome blieben Scheu vor kaltem Wasser und hin und wieder geringfügige Schmerzen bei Wetterumschlag im rechten Knie. Funktionsgrad der Gelenkbeweglichkeit von II - I. BKS: von 48/64 mm - 8/30 mm, Gammaglob. von 22,6% - 13,8%.
 Besserungsgrad: I - II.

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad II

Senkung der Leukozyten von 7.200 auf 4.000

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 59 jährigen Patientin handelt es sich um eine seit 21 Jahren **bestehende** schwere und nur durch Cortison beeinflussbare chron. Polyarthrit. Da es durch Cortisonüberdosierung zu einer Wirbelkörperspontanfraktur kam, mußte die Therapie auf Camoquin umgestellt werden; es zeigte sich, daß erstens weder der durch Cortison erzielte therapeutische Effekt verloren ging, und daß zweitens eine weitgehende, fast einer Heilung nahekommende Besserung erzielt werden konnte. Die anfangs pathologischen Laborbefunde, bes. auch die der Elektrophorese, normalisierten sich vollkommen. Als Restsymptome blieben geringgradige Schmerzen hin und wieder bei Wetterumschlägen im rechten Knie. Die Subluxation und teilweise Ankylosierung der Fingergelenke, die in früheren Krankheitsjahren entstanden waren, ließen sich erwartungsgemäß nicht mehr beseitigen; doch war auch in diesen Gelenken kein akuter Entzündungsprozeß mehr nachweisbar.

Als Nebenwirkungen fanden sich die üblichen Corneaeinlagerungen unter Camoquin und eine mäßige Senkung der Leukozytenwerte. Interessanterweise ließ sich beides in relativ kurzer Zeit wieder beheben, nachdem wir die Therapie von Camoquin umgestellt hatten.

<u>Sta. Siegmunda</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
49 Jahre	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	33 Monate
	Besserungsgrad:	I - II

ANAMNESE :

- 1945 : Beginn der chronischen Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerz an den Fingergrundgelenken der rechten Hand. Allmähliches Übergreifen des Krankheitsprozesses aus sämtliche Extremitätengelenke. Behandlungsversuche mit Salicylaten und Pyramidon von geringem Erfolg.
- 46/47 : 1 Jahr Krankenhausaufenthalt mit ebenfalls nur geringem Erfolg. Die Patientin wurde arbeitsunfähig entlassen.
- 1948 : Patientin arbeitet wieder, braucht aber ziemlich Schmerztabletten. (Leukopenie, 3.000 pro cmm!).
- 1953 : Schweres Recidiv.
- 1955 : Bei der schwer invaliden und bettlägerigen Patientin wird eine Cortisonbehandlung begonnen. Mit einer Erhaltungsdosis von 1-2 Tabl. Decortin tägl. läßt sich ein einigermaßen erträglicher Zustand erreichen. Die Gelenke sind aber weiterhin geschwollen, die BKS.: mit 30/70 mm erhöht. Außerdem besteht eine sehr quälende morgendliche Gliedersteifheit.

1957 Dez.: An Stelle von Cortison wird Camoquin gegeben.

BEFUND : (Dezember 1957)

49 jährige Patientin von mittlerem EZ. und herabgesetztem KZ. Schweißneigung und Fingertremor, starke Wetterempfindlichkeit und Scheu vor Berührung mit kaltem Wasser.

Extremitäten:

Knotige Schwellung der Fingergrundgelenke. Finger stehen in ulnarer Deviation, beide Handgelenke deutlich geschwollen. Grobe Kraft stark herabgesetzt. - An den Füßen läßt sich ein ähnlicher Befund erheben.

THERAPIE :

Camoquin: vom Dez. 1957 - Sept. 1960

(1 Tabl. tägl., am Ende der Behandlung wird die Dosis auf 1/2 und schließlich auf 1/4 Tabl. pro Tag reduziert).

VERLAUF :

Dez. 57 : Die mit 2 Tabl. Camoquin pro Tag zu hoch liegende Dosierung verschlechtert den Zustand (Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, starkes Krankheitsgefühl), eine Tabl. pro Tag wird gut vertragen.

März 58 : Subjektive Besserung, im ganzen weniger Schmerzen.

Mai : Rückgang der Gelenkschwellungen.

Juni 58 : Wegen der guten Besserung kann die Dosis auf 1/2 Tabl. pro Tag reduziert werden.

Aug. : Weitere subjektive wie objektive Besserung. Deutliche Zunahme der groben Kraft.

Dez. : Patientin gibt an wieder voll arbeitsfähig zu sein.

Jan. 59 : Gamma-Glob.: 28,5%.

März : BKS.: 22/50 mm.

Juni : Die Dosis wird auf 1/4 Tabl. Camoquin reduziert (Leukopenie 3.120). Subjektiv keine Beschwerden. Auch Scheu vor Berührung mit kaltem Wasser kaum noch vorhanden. Keine Gelenkschwellung mehr. BKS.: 16/36 mm, Gamma-Glob.: 26,7%.

Juli : Gamma-Glob.: 27,4%.

Okto. : Gamma-Glob.: 25,1%.

Dez. : Hin und wieder leichte ziehende Schmerzen in den Fingergrundgelenken der linken Hand bei Wetterumschlägen, Patientin aber voll arbeitsfähig, keine Müdigkeit mehr. Gamma-Glob.: 20,3%.

Aug. 60 : Status idem. kein Recidiv. BKS.: 10/27 mm, Gamma-Glob.: 24,1%.

Sept. : Bis jetzt tägl. 1/4 Tabl. Camoquin, Patientin fühlt sich wohl, keine Gelenkschmerzen. - Seit einiger Zeit bemerkt die Patientin dunkle Pigmentflecken am Hals und dem Unterarm. Es hatte keine Sonnenexposition stattgefunden. Wegen der starken Leukopenie wird Camoquin abgesetzt und Deltacortril verordnet.

Augenkontrolle: Keine Corneaeinlagerungen.

Leukozyten:	1948 April	: 3.000	31.8.60	: 2.200
	8. 6.59	: 3.100	19.9.60	: 4.100
	13.10.59	: 3.000		(Deltacortrileffekt)
	10.12.59	: 2.600		

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Keinerlei subjektive Beschwerden mehr. Keine Müdigkeit. Grobe Kraft wieder erlangt. Patientin voll arbeitsfähig. BKS.: von 22/50 mm - 10/27 mm, Gamma-Glob.: von 28,5% auf max. 20,3%.

Funktionsgrad der Gelenkbeweglichkeit: von II-III auf I.

Besserungsgrad: I - II

Nebenwirkungen: 1. Leukopenie (2.200).

2. Pigmentanomalie an Hals und Unterarm.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der 49 jährigen Patientin handelt es sich um einen schweren, seit 12 Jahren bestehenden, chron. Gelenkrheumatismus, der nur durch tägl. Cortisongaben von 5-10 mg. in einem für die Patientin erträglichen Zustand gehalten werden konnte. Eine 33 Monate lange Camoquin-Kur konnte eine zunächst nur langsame, aber doch stetig weiterschreitende Besserung erreichen, sodaß die Patientin schließlich völlig beschwerdefrei und voll leistungsfähig wurde. Auch die nach dem ersten Behandlungsjahr noch deutlich pathologischen Laborbefunde (Gamma-Glob.: 28,0%) besserten sich im weiteren Verlaufe und waren nach insgesamt 33 Monaten praktisch normal (Gamma-Glob.: 20,3%). Wie aber die hin und wieder bei starken Wetterumschlägen doch noch auftretenden leichten Schmerzen in den Fingergrundgelenken zeigen, kann man doch nicht von einer Heilung sprechen. Beachtenswert ist ferner, daß die durch Cortison erzielte Besserung nicht nur nicht verloren ging, sondern durch Camoquin bei weitem übertroffen werden konnte. - Die Behandlung mußte schließlich abgebrochen werden, da es zu einem allmählichen Absinken der Leukozyten kam (bis max. 2.200 pro cmm). Wie die Anamnese zeigt, bestand bei der Patientin schon von jeher eine Neigung zu Leukopenie.

<u>Str. Osburga</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrits
geb. 20.2.16	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	14 Monate
	Besserungsgrad:	I - II

ANAMNESE :

- 1949 : Beginn der chronischen Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerz des rechten Kniegelenkes.
- 1956 : Übergreifen des Krankheitsprozesses auf die Gelenke beider Hände und Füße. Auch das Kiefergelenk wurde befallen.
- 1958 : Eine Goldtherapie konnte wegen Auftreten eines Exanthems nicht durchgeführt werden. Auch nach Resochin kam es immer wieder zu einem

stark juckendem Hautexanthem. Die ferner aufgetretenen Magenbeschwerden machten eine konsequente Therapie mit diesem Medikament unmöglich.

1959 Juli : Beginn der Camoquin-Kur mit zunächst nur 1/4 Tabl. pro Tag.

BEFUND : (27.7.1959)

41 jährige Patientin in gutem AZ. und EZ. Es besteht starke Wetterempfindlichkeit, Kältescheu, morgendliche Gliedersteifheit und Schweißneigung.

Extremitäten:

Finger beider Hände in leichter ulnarer Deviation. Fingergrund- und proximale Fingerelkenke knotig aufgetrieben. Faustschluß möglich. Grobe Kraft, besonders rechts, stark herabgesetzt. Rechtes Knie geschwollen, bei Flexion starke Schmerzen. Patientin kann aber gehen.

Laborbefund:

BKS.: 16/45 mm,

Elpho.: Alb.: 43,6%

Alb./Glob.: 0,77

α_1 : 6,6%

α_2 : 9,9%

β : 12,7%

γ : 27,2%

Blutbild: (8.9.59)

Hgb.: 72%, Ery.: 3,7 Mill., Leukoz.: 6.300 (4% Eosin.).

THERAPIE:

Camoquin : vom Juli 1959 - Sept. 1960

(zuerst eine halbe Tabl. später 1 Tabl. pro Tag, in den letzten Monaten wieder 1/2 Tabl.)

VERLAUF:

Sept. 59 : Die zu Beginn der Behandlung aufgetretenen Magenbeschwerden (Appetitlosigkeit, Brechreiz...) waren von kurzer Dauer. Die Dosis wurde nach 14 Tagen von 1/4 Tabl. auf eine halbe Tabl. und nach weiteren 14 Tagen auf 3/4 Tabl. pro Tag erhöht. Ab jetzt 1 Tabl. pro Tag. BKS.: 20/60 mm, Gamma-Glob.: 29,0%.

Nov. 59 : Gamma-Glob.: 23%.

Dez. : Gamma-Glob.: 21,8%.

März 60 : Gamma-Glob.: 18,9%. Wegen der guten subjektiven wie objektiven Besserung wird die Dosis auf 1/2 Tabl. pro Tag reduziert.

Juli : BKS.: 10:20 mm

Sept. : BKS.: 12/30 mm.

Okt. : Die Patientin fühlt sich im ganzen gut gebessert nur hin und wieder leichte Schmerzen in den Fingergrundgelenken. BKS.: 9/26 mm, Gamma-Glob.: 21,7%.

Augenkontrolle:

Cornea: Einlagerungsgrad I, als die Tagesdosis auf 1/2 Tabl. Camoquin reduziert wurde, verschwanden die Einlagerungen. Magenbeschwerden zu Beginn der Therapie

Leukozyten: 8.9.59 : 6.300 12. 9.60 : 5.900
 21.3.60 : 6.600 5.10.60 : 6.300
 27.7.60 : 6.600

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Gute subjektive wie objektive Besserung. BKS.: vom 20/60 mm - 9/26 mm,

Gamma-Glob.: von 29,0% - max. 18,8%.

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad I

Magenbeschwerden leichten Grades.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 41 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 10 Jahren bestehenden chron. Gelenkrheumatismus. Eine 14 monatige Camoquin-Kur vermochte die subjektiven Beschwerden weitgehend zu bessern und die zu Beginn der Behandlung stark pathologischen Laborbefunde nahezu zu normalisieren (BKS.: 10/20 mm, Gamma-Glob.: 18,8%). -

Als jedoch in den letzten Behandlungsmonaten die Dosis auf 1/2 Tabl. pro Tag reduziert worden war, stiegen sowohl die Blutsenkung wie auch die Gamma-Glob.-Fraktion wieder etwas an, sodaß man wohl von einer weitgehenden Besserung, jedoch nicht von einer "Heilung" sprechen kann.

<u>Ko. Rosa</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthr.
geb. 2.8.13	Stadium:	II - III
	Behandlungsdauer:	Camoquin: 12 Monate
		Propoquin: 4 1/2 Monate
	Erfolgsgrad:	I - II

ANAMNESE :

1954 : Beginn des Gelenkleidens an den Zehen, die rot wurden, anschwellen und schmerzten. Nach 4 Wo. griff der Krankheitsprozeß auf die Finger-, Hand-, Ellbogen, Schulter- und Kniegelenke über. Die Beschwerden verstärkten sich im Winter und sind morgens am stärksten. Es bestand starke Wetterempfindlichkeit, allgemeines Krankheitsgefühl. - Eine Goldtherapie brachte guten, jedoch nur vorübergehenden Erfolg. Butazolidin und Irgapyrin halfen nur wenig.

1958 : Seit einigen Wochen nimmt die Patientin tägl. 15 mg Decortin, wodurch ein einigermaßen erträglicher Zustand erreicht wurde. Gelenkschmerzen, Beweglichkeitseinschränkung und Wetterempfindlichkeit bestehen aber nach wie vor. Die meisten Schmerzen werden in den Fingergrundgelenken und Handgelenken sowie in den Schultern und Knien geklagt. Vor der Cortisontherapie war die Patientin infolge der Schmerzen arbeitsunfähig.

BEFUND : (24.4.58)

54 jährige Patientin von gutem EZ. und deutlich reduziertem KZ.

Extremitäten:

Finger in ulnarer Abduktion, Fingergrundgelenke beider Hände spindelförmig aufgetrieben, deutliche Muskelatrophie. Faustschluß möglich, grobe Kraft reduziert. Ellbogen nur bis 160° streckbar. Kniegelenke leicht geschwollen, Patientin kann aber gehen.

Laborbefund:

BKS.: 17/41 mm

Elpho.: Alpha₂-Glob.: 11,7%

Gamma-Glob.: 23,0%

Latex Test: (+) Mai 59)

Blutbild: Hgb.: 79%

Leukoz.: 5.600 (Eos.: 13%)

THERAPIE:

Decortin: mehrere Wochen bis zum 10.5.58

Camoquin: vom 4.4.58 - 15.4.59

tägl. 1 Tabl., in den letzten Monaten nur alle 2-3 Tage 1 Tabl.

Propoquin: vom Juli 60 - Oktober 60

tägl. 1 Kapsel

VERLAUF:

April 58: Im Anschluß an ein intercurrentes Fieber spontane Besserung, sodaß die Patientin die Cortisontabletten absetzen konnte. Wetterempfindlichkeit, Scheu vor Berührung mit kaltem Wasser. Schmerzen in Schulter- und Handgelenken bestehen noch.

Okt. : BKS.: 13/34 mm, Gamma-Glob.: 25,8%. Die Patientin ist arbeitsfähig und im wesentlichen schmerzfrei bis auf Schmerzen im rechten Fußgelenk (Spreizfuß). Die Haut erscheint etwas gelblich tingiert (Serumbilirubin: 0,23 mg%), Skleren weiß.

März 59: Die Patientin ist vollkommen schmerzfrei. Die tägl. Camoquindosis wird daher auf 3/4 Tabl. reduziert. Während der Wintermonate noch hin und wieder Gelenkschmerzen.

Juli : Patientin fühlt sich gesund, die grobe Kraft in den Händen ist wieder zurückgekehrt, ebenso besteht keine Wetterempfindlichkeit mehr. Die Patientin ist voll arbeitsfähig, sieht gesund und frisch aus. - An ihre rheumatische Erkrankung erinnern nur noch die geringgradig verdickten, aber auf Druck und bei Bewegung vollkommen schmerzfreien Fingergrundgelenke. Dieser Zustand besteht etwa seit Februar 59. Seit 2 Monaten nimmt die Patientin kein Camoquin mehr. Der Latex Test ist noch schwach positiv. BKS.: 12/21 mm, Gamma-Glob.: 24,0%.

Juli 60 : Nach einer Erkältung kam es zu einem Recidiv: Gelenkschwellung wie früher. BKS.: 17/42 mm. Die Therapie wird mit Propoquin erneut begonnen.

Okt. : Patientin ist seit September wieder völlig schmerzfrei und arbeitsfähig. BKS.: 16/36 mm. Gamma-Glob.: 24,0%.

Augenkontrolle:

Cornea: Einlagerungsgrad II, 3 Monate nach Absetzen von Camoquin Einlagerungsgrad I.

Leukozyten: 20. 4.58 : 5.600

4. 6.60 : 6.500

9.10.60 : 9.100

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

BKS.: von 17/41 mm - 12/21 mm. Gamma-Glob.: von 25,8% - 24,0%. Völlige subjektive Beschwerdefreiheit. Keine Wetterempfindlichkeit oder Gelenkschmerzen mehr. Grobe Kraft wieder vollkommen zurückgewonnen. Beseitigung der ulnaren Deviation und Gelenkschwellung. Volle Beweglichkeit und Arbeitsfähigkeit wieder hergestellt.

Besserungsgrad: I - II

Nebenwirkungen: Zeitweise Gelbverfärbung der Haut,
Comeaeinlagerungen vom Grad II.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 45 jährigen Patientin handelte es sich um einen seit vielen Jahren bestehenden, im wesentlichen nur gegen Steroide nicht therapieresistenten Gelenkrheumatismus im Stadium II - III. Eine 12 monatige Camoquin-Kur konnte sämtliche Beschwerden zum Verschwinden bringen. Auch während des Winters kam es zu keinem Recidiv wie früher. - Auffällig war die plötzliche spontane Besserung nach einem kurzen Fieber 14 Tage nach Beginn der Camoquinbehandlung. Doch bestanden auch nachher noch deutliche Zeichen rheum. Aktivität, sodaß man die Besserung doch als Camoquineffekt buchen kann.

Nach einer beschwerdefreien Therapiepause von 1 Jahr kam es zum Recidiv, das sich mit Propoquin ebenso gut wieder beherrschen ließ wie früher mit Camoquin. Die noch leicht pathologischen Laborbefunde zeigen aber, daß die Patientin trotz völliger Beschwerdefreiheit nicht "geheilt" ist. - Propoquin wurde sehr gut vertragen, es kam zu keiner Gelbverfärbung der Haut oder Skleren, auch die Cornea blieb frei von Einlagerungen.

Pe. Magdalene
geb. 26.2.26

Diagn.: Prim. chron. Polyarthrit

Stadium: I

Behandlungsdauer: Camoquin: 15 1/2 Monate

Propoquin: 1 Monat

Besserungsgrad: I - II

ANAMNESE :

1958 : Im Frühjahr Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung und Schmerz des linken Daumengrundgelenkes. Bald griff der chron. Gelenkprozeß auf Ellbogen-, Knie- und Sprunggelenke über.

Nov. : Erneute starke Verschlechterung, deshalb erfolgte die Klinikeinweisung.

BEFUND: (19.11.58)

31 jährige Patientin von gutem EZ. und reduziertem KZ. Schweißneigung, Fingertremor.

Extremitäten:

Fingergrund- und prox. Interdigitalgelenke beider Hände geschwollen. Faustschluß nicht vollkommen möglich. Grobe Kraft deutlich herabgesetzt. Schwellung und schmerzhaftige Beweglichkeitseinschränkung ferner in den Ellbogen-, Schulter- und Sprunggelenken.

Laborbefund:

BKS. : 56/100 mm

Elpho.: Alb.: 29,7%

Alb./Glob.: 0,42

α_1 : 8,1%

α_2 : 15,8%

β : 12,8%

γ : 33,6%

Latex-Test: -

Blutbild: Hgb.: 75%, Ery.: % 6 mill., Leuko.: 5.200 (Segm. 80%)

Röntgenbefund:

Noch kein Nachweis für eine chron. Gelenkerkrankung.

THERAPIE:

Butazolidin, Prednison: November 58 - Januar 59

Camoquin: ab 30.1.59 bis 25.5.60 (tägl. 1 Tabl.)

Propoquin: 25.5.60 - Juni 60

VERLAUF:

Jan. 59: Die Prednison-Butazolidin-Therapie brachte keine wesentliche Besserung. Gelenkschmerzen und Schwellungen nach wie vor. BKS.: 38/80 mm, Hgb.: 64%, Ery.: 3,45 Mill. Beginn der Camoquintherapie.

März 59: Klinikentlassung in etwas gebesserterem Zustand. BKS.: 50/78 mm.

Juni : Fingergrundgelenke noch geschwollen, auch sonst deutliche Zeichen der rheumat. Aktivität (Aschoff'sche Knötchen, Scheu vor kaltem Wasser etc.), aber deutliche subjektive Besserung, weniger Schmerzen. Zunahme der Gelenkbeweglichkeit, geringe Gewichtszunahme, auch die Gelenkschwellungen sind geringer geworden. BKS.: 12/27 mm, Gamma-Glob.: 30,3%.

Aug. : Weitere subjektive Besserung, Gelenkbeweglichkeit weithin gebessert. Patientin kann wieder ihren Haushalt versorgen. Wetterempfindlichkeit und Herabsetzung der groben Kraft noch vorhanden. Fingergrundgelenke noch leicht geschwollen. BKS.: 9/25 mm, Gamma-Glob.: 30,1%
Hgb.: 94%, Ery.: 4.38 Mill.

Sept.: Allgemeinbefinden gut, keine Schmerztabletten mehr nötig. Schmerzen hin und wieder bei Witterungswechsel. Gute Gliederbeweglichkeit, Patientin aber noch sehr müde. α_2 -Glob.: 6,5%, Gamma-Glob.: 27,1%.

Nov. : Gelenkbeschwerden erträglich, volle Beweglichkeit, Patientin ist nicht mehr so müde, kann gut arbeiten. Scheu vor Berührung mit kaltem Wasser und Wetterempfindlichkeit bestehen weiterhin. -Auf Camoquin leichte Magenbeschwerden. Gamma-Glob.: 25,5%.

Febr. 60: BKS.: 4/10 mm.

März : Status idem Gamma-Glob.: 26,5%.

Mai : Gamma-Glob. 22,1%. -Die Therapie wird auf Propoquin umgesetzt.

Juni : Am 19.6. Gelbsucht, deshalb kein Propoquin mehr.

Sept. : Im ganzen gutes Allgemeinbefinden, nur hin und wieder geringe Gelenkbeschwerden. BKS.: 2/6 mm, Alpha₂-Glob.: 4,8%, Gamma-Glob.: 21,6%.

Augenkontrolle:

Bereits nach 26 Tagen der Camoquin-Kur geringe Spuren von Einlagerungen in der Cornea, später Grad I - II. Skleren subikterisch.

Leukozyten:	25.11.58 : 5.300	25.11.59 : 3.900
	30. 1.59 : 4.100	23. 2.60 : 2.200
	30. 6.59 : 4.000	25. 5.60 : 3.800
	4. 8.59 : 4.200	9. 9.60 : 4.700
	28. 9.59 : 3.900	

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Weitgehende subjektive wie objektive Besserung: Abschwellen der Gelenke, Wiedererlangung von Gewicht und grober Kraft, Gelenkbeweglichkeit und Arbeitsfähigkeit, keine Müdigkeit mehr.

Grad der Gliederbeweglichkeit von (II-III) auf I.

BKS.: von 50/78 mm - 2/6 mm. Alpha₂-Glob.: von 15,8% - 24,8%. Gamma-Glob.: von 33,6% auf 21,6%. Hgb.: von 64% - 80%.

Besserungsgrad: I - II.

Nebenwirkungen: 1. Cornea: Einlagerungsgrad I - II

2. Skleren subikterisch

3. Senkung der Leukozyten

4. Leichte Magenbeschwerden bei Hyperacidität, die jedoch nicht zum Absetzen der Therapie zwangen.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 31 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit einem 3/4 Jahr bestehenden chron. Gelenkrheumatismus. Eine 16 monatige Chinolinkur konnte die schwerkranke und pflegebedürftige Patientin wieder voll arbeits- und leistungsfähig machen. Der Genesungsprozeß war langsam aber stetig verlaufen. Die nach Absetzen von Butazolidin und Prednison noch erheblichen Gelenkschwellungen und Schmerzen, sowie die stark pathologischen Laborbefunde (Gamma-Glob.: 30%), besserten sich nahezu vollkommen.

Die BKS. konnte mit 2/6 mm völlig normalisiert werden, das Gamma-Globulin der Elektrophorese war mit 21,6% nahezu im Bereiche der Norm. Auch wäh-

rend der kalten Jahreszeiten kam es zu keinem Recidiv. Lediglich hin und wieder bei starken Wetterumschlägen kommt es noch zu leicht ziehenden Gelenkbeschwerden.

Als Nebenwirkungen wurden die üblichen Corneaeinlagerungen vom Grad I - II, subikterische Verfärbung der Skleren, eine starke Senkung der Leukozyten, die allerdings schon zu Beginn der Therapie erniedrigt waren und unter Propoquin und nach späterem Absetzen der Therapie wieder anstiegen, beobachtet. Die Patientin klagte ferner zeitweise über leichte Magenbeschwerden. - Ob die nach Beginn der Propoquintherapie aufgetretene Gelbsucht eine Beziehung zur Chinolintherapie hatte, ließ sich nicht klären.

<u>Ho. Agnes</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritis
geb. 28.7.01	Stadium:	IV
	Behandlungsdauer:	Camoquin: 22 Monate
		Propoquin: 8 Monate
	Besserungsgrad:	I - II

ANAMNESE:

- 1954 : Beginn der chronischen Gelenkserkrankung an den Händen, rasches Übergreifen auf Ellbogen-, Fuß- und Kniegelenke beiderseits.
- 1957 : 20.11. Wegen akuter starker Verschlechterung erfolgt die Klinikeinweisung.

BEFUND: (20.11.57)

56 jährige Patientin in reduziertem EZ. und schlechtem AZ. Schleimhäute anämisch. Die Patientin ist vollkommen auf Pflege angewiesen.

Extremitäten:

Finger beider Hände in Subluxation und ulnarer Abduktion. Schwellung, Rötung und Schmerzen in den Fingergrundgelenken beiderseits, teilweise besteht schon eine Ancylosierung mit Beugekontraktur. Grobe Kraft deutlich herabgesetzt. Ellbogen links bis 150 Grad, rechts bis 160 Grad streckbar.

Knie- und Sprunggelenke deutlich geschwollen und druckschmerzhaft. Die Bewegung ist schmerzhaft eingeschränkt.

Röntgenbefund:

Hände: Stärkstes Zerstörungsbild mit Ancylosierung, Subluxation und weitgehender Gelenkzerstörung. Hände in Beugestellung fixiert.

Laborbefund:

BKS.: 95/109 mm

Weltmann: 5 R

Elpho.: Alb.: 34,6%

Alb./Glob.: 0,53

α_1 : 9,4%

α_2 : 10,8%

β : 13,9%

γ : 31,3%

Latex-Test: +

Blutbild: Hgb.: 67%, Erythrozyten: 3.51 Mill., Leuko.: 6.000 (66% Segm.)
Thromozyten: 210.000.

THERAPIE :

Auro-detoxin: vom 23.11.57 - 21.12.57
Butazoliden: vom 21.11.57 - 10. 1.58
Camoquin: vom 3. 1.58 - April 1960
Propoquin: vom April 1960 - November 1960
Physikalische Therapie: vom 23.11. - 31.12.57.

VERLAUF :

Dez. 57: Geringe Besserung, BKS.: 90/130 mm.
Jan. 58: Subjektiv deutliche Besserung. Es wird daher nur Camoquin weiter verordnet. Alpha-Glob.: 10,8%, Gamma-Glob.: 31,3%.
Febr. : 12.2. Klinikentlassung.
April : Weitere subjektive Besserung, doch noch sehr deutliche Zeichen rheumatischer Aktivität: Schwellung und Schmerzen der Handgelenke, herabgesetzte grobe Kraft, Scheu vor kaltem Wasser, Wetterempfindlichkeit, Fingertremor, Schweißneigung etc. BKS: 20/40 mm, Gamma-Glob.: 25,2%.
Juni : Sehr deutliche subjektive Besserung. Grobe Kraft nahezu wieder herstellt. Patientin vermag sogar wieder in kaltem Wasser zu arbeiten. BKS: 10/30 mm, Gamma-Glob.: 25,2%.
Sept. : Patientin klagt über Haarausfall. Gamma-Glob.: 24,4%.
Dez. : Patientin fühlt sich gut, Gewichtszunahme. Gamma-Glob.: 23,4%, BKS: 25/38 mm. Cornea-Einlagerung: Grad III.
März 59: Erstmals keine Wetterempfindlichkeit mehr, doch in der linken Hand bei passiver Bewegung noch leichte Schmerzen.
April : Camoquin wird wegen der Cornea-Einlagerungen abgesetzt. Es bestehen Sehstörungen (Nebelsehen, Schleier vor den Augen).
Mai : Leichtes Recidiv: Schmerzen in den Händen wieder stärker. Varicen, die während der Therapie zurückgegangen seien, treten jetzt nach Absetzen der Therapie wieder stärker in Erscheinung. Die Corneaeinlagerungen haben sich inzwischen wieder weitgehend zurückgebildet.
August : Ab jetzt wieder Camoquin. Rheumatische Aktivität wieder klinisch deutlich: Schmerz und geringe Schwellung der Gelenke, erneut Wetterempfindlichkeit. Im ganzen jedoch noch gut im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn. BKS: 18/32 mm, Gamma-Glob.: 24,0%, Leuko.: 3.400 (trotz Camoquinpause!).
Oktober: Status idem. im ganzen gut. BKS: 9/20 mm, Gamma-Glob.: 24,0%.
April 60: Patientin wird auf Propoquin umgesetzt, da sich erneut Augenbeschwerden eingestellt haben.
Sept. : Keine Sehstörungen mehr. Es bestehen noch rheumatische Restsymptome, wie Scheu vor kaltem Wasser und hin und wieder leichte Gelenkschmerzen.

zen bei Wetterumschlägen. Die grobe Kraft ist gut wieder hergestellt, Patientin vermag ihren Haushalt voll zu versorgen. Morgendliche Steifheit, Schweißneigung und Fingertremor verschwunden. Im ganzen eine weitere stetige Besserung zu verzeichnen. BKS: 12/27 mm, Gamma-Glob.: 21,6%.

Nov. : Cornea völlig o.B. In den letzten beiden Jahren 5 kg. Gewichtszunahme, sonst wie bei der letzten Kontrolle. Die Laborbefunde haben sich aber der letzten Untersuchung gegenüber etwas verschlechtert. BKS: 17/38 mm, Gamma-Glob.: 24,7%. Die Propoquintherapie wird fortgesetzt.

Augenkontrolle:

Nach 12 Monaten Camoquintherapie massive Corneaeinlagerung vom Grad III, verbunden mit Sehstörungen (Nebelsehen etc.)

Skleren: subikterisch (Gesamtbilirubin im Serum: 0,85 mg%).

Am Augenhintergrund fand sich eine beiderseitige Papillenschwellung von etwa 1-1 1/2 Dptr. Die Papillen waren besonders nasal unscharf begrenzt. Es zeigten sich ferner vereinzelte kleine Netzhautblutungen, die Arterien erschienen in leichter Engstellung. Kein Zentral-Skotom, keine Einschränkung des peripheren Gesichtsfeldes.

Nach 3 1/2 Monaten Therapiepause verschwanden die Corneaeinlagerungen bis auf unbedeutende Reste, in gleicher Weise verschwanden die Sehstörungen. Die Papille war wieder beiderseits scharf begrenzt, der Augenhintergrund auch sonst o.B. Die danach erneut begonnene Camoquintherapie führte zu den alten Befunden. Auch die Papillenunschärfe stellte sich wieder ein, gleichzeitig bestanden erneut die früheren Sehstörungen.

Nach Einführung der Propoquintherapie hatte sich der Corneabefund bereits nach 2 Monaten praktisch vollständig normalisiert. Der Papillenbefund jedoch erst nach 5 Monaten. Entsprechend diesen Befunden bestanden auch keine Sehstörungen mehr.

Leukozyten:	28.12.57 : 4.800	28. 9.59 : 4.300
	28. 1.58 : 6.600	1.12.59 : 4.300
	23. 9.58 : 3.700	9. 9.60 : 4.700
	17. 8.59 : 3.400	

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Abschwellen und Schmerzfreiheit der Gelenke, grobe Kraft und Beweglichkeit (abgesehen natürlich von den alten Ancylosen) wieder vollständig zurückgewonnen. Morgendliche Gliedersteifheit, Schweißneigung, Fingertremor etc. verschwunden. Deutliche Gewichtszunahme. Patientin ist wieder voll arbeitsfähig. Als geringe Restsymptome noch hin und wieder Schmerzen bei Wetterwechsel und Scheu vor kaltem Wasser. Latex-Test: noch positiv. Funktionsgrad der Gliederbeweglichkeit von III - IV auf I gebessert. BKS: von 95/109 mm - 12/27 mm, Alpha-1-Glob.: von 10,8% - 7,2%, Gamma-Glob.: von 31,3 - 21,6%.
Besserungsgrad I - II.

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad III,
Skleren: subikterisch
Sehstörungen
Augenhintergrund: Papillenunschärfe
Zeitweise Haarausfall, angeblich Besserung von Varicen.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 59 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 6 Jahren bestehenden, schweren chronischen Gelenkrheumatismus. Eine anfängliche, ca. 2 Monate dauernde Gold- und Butazolidinbehandlung vermochte die akuten Krankheitszeichen deutlich zu bessern (BKS: von 95/109 mm auf 20/40 mm). Jedoch klinische und Laborbefunde wiesen noch deutlich auf die noch weiterbestehende rheumatische Aktivität hin (Gelenkschwellung, Schmerzen, Gamma-Glob.: 31%...). Im Verlauf einer 22 monatigen Camoquin- und anschließenden 8 monatigen Propoquinbehandlung konnte die Patientin vollständig wieder hergestellt werden. Die Laborbefunde entsprachen weitgehend der Norm.

Die Tatsache, daß aber immer noch leichte Wetterempfindlichkeit besteht, daß weiterhin der Rheumafaktor nachweisbar war, zeigt aber, daß die Patientin nicht geheilt ist. Dementsprechend ist ein während einer 3 monatigen Pause aufgetretenes leichtes Recidiv nicht verwunderlich.

Als Nebenwirkungen traten unter der Camoquinbehandlung eine starke Corneaeinlagerung und am Augenhintergrund eine leichte Papillenschwellung auf. Die Patientin klagte über Sehstörungen. Nach Absetzen von Camoquin bildeten sich die Befunde weitgehend und rasch zurück, stellten sich aber bei einem zweiten Therapieversuch mit Camoquin wieder ein. Als Camoquin gegen Propoquin ausgetauscht wurde, verschwanden die Nebenwirkungen für immer. Zu bemerken ist, daß sowohl Sehschärfe wie Gesichtsfeld nie gestört waren.

Dem zeitweise auftretenden Haarausfall, sowie der angeblichen Besserung von Varicen während der Behandlung, glauben wir keine Bedeutung beimessen zu müssen.

La. Anna	Diagn. :	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 4. 7. 04	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	21 Monate
	Besserungsgrad:	I - II

ANAMNESE :

1949 : Beginn der chronischen Gelenkserkrankung mit Rötung, Schwellung und Schmerz an den Finger-, Hand- und Ellbogengelenken.
1953 : Es sei eine Spondylitis deformans der Wirbelsäule festgestellt worden.
1956 : Befall der Fuß- und Kniegelenke.
1958 : Erneute Verschlechterung des Krankheitszustandes. Schmerzen, vor al-

lem an den Hand-, und Armgelenken. An den Fingerrücken seien hirsekorngroße Knötchen aufgetreten. Es besteht starke Wetter- und Kälteempfindlichkeit, starke morgendliche Gliedersteifheit. Die Patientin konnte ihren Haushalt nicht mehr versorgen, auch legten sich die ewigen Beschwerden ihr aufs Gemüt. Es erfolgte deshalb im Febr. die Klinkenweisung.

BEFUND : (25.2.58)

54 jährige Patientin von herabgesetztem KZ. und reichlichem EZ.

Extremitäten:

Knotige Schwellung der Fingergrundgelenke, Beweglichkeit **schmerzhaft** eingeschränkt, **Faustschluß** nicht vollkommen möglich.

An den übrigen Gelenken keine wesentliche Bewegungseinschränkung.

Röntgenbefund :

Hände: Im Bereiche der Handgelenke, vorwiegend der Interphalangealgelenke geringfügige Randausziehung im Sinne leichter degenerativer Veränderung.

BWS: deutl. Spondylarthrosis im Bereiche der unteren BWS, Sporn- und Randzackenbildungen etc.

Laborbefund:

BKS.: 23/56 mm,

Weltmann 7 R

Elpho.: Alb.: 49,9%

Alb./Glob.:

α_1 : 5,0%

α_2 : 7,2%

β : 11,4%

γ : 26,5%

Blutbild: Hgb.: 90%, Erythrozyten: 8.68 Mill., Leukoz.: 6.600,

Thrombozyten: 230.500.

Latex-Test: (positiv)

THERAPIE :

Butazolidin: vom 27.2. - 11.3.1958

Camoquin: vom 2.3.58 - Januar 1959

Ferner vom 28.8.59 - 1.7.60 (1 Tabl. tägl.)

Propoquin: vom 1.7.60 - 9.9.60 (1 Kapsel tägl.)

Physikalische Therapie: Bäder und Massage vom 24.2.58 - 18.3.58.

VERLAUF :

März 58: Am 18.3. mit geringer Besserung entlassen.

Juni : Weiterer Rückgang der Gelenkbeschwerden.

BKS: 5/15 mm, doch keine völlige Schmerzfreiheit.

Sept. : Gamma-Glob.: 25,5%, Spondylosisbeschwerden unverändert. Die Patientin beobachtete eine leichte Gewichtszunahme. Skleren subikterisch verfärbt. Der Stuhlgang, der früher immer verstopft gewesen sei, habe sich unter der Therapie reguliert.

Dez. : Die alten Gelenkbeschwerden sind vergangen. Es ist kein aktiver Gelenk-

prozeß mehr nachzuweisen. BKS: 15/23 mm, Gamma-Glob.: 20,5%. Die Cornea zeigt eine starke Camoquineinlagerung (Grad III), keine Sehstörungen.

- März 59 : Wegen der Corneaeinlagerungen wurde Camoquin im Januar abgesetzt. Innerhalb von drei Wochen entfärbten sich die subikterischen Skleren wieder; seit Mitte Februar jedoch haben sich die alten Gelenkbeschwerden erneut eingestellt.
- Mai : Patientin nimmt wieder Camoquin.
- Juni : Gelenksymptome ließen sich wieder gut beeinflussen. Es ist keine Schwellung der Fingergrundgelenke mehr nachzuweisen. BKS: 7/21mm. Gamma-Glob.: 24,8%. Skleren erneut subikterisch.
- Juli : Wegen der Augenkomplikation kein Camoquin.
- Aug. : Gamma-Glob.: 24,5%, BKS: 24/52 mm, Latex-Test, der vor 1 Monat negativ war, nun wieder positiv. Linkes Handgelenk geschwollen und stark schmerzhaft. Recidiv, deshalb 1 1/2 Tabl. Camoquin pro Tag.
- Sept. : Bis 4.9. 1 1/2 Tabl. dann weiterhin 1 Tabl. Etwa am 10.9. war die Patientin wieder beschwerdefrei.
- Okt. : BKS: 6/18 mm, Gamma-Glob.: 17,6%. Geringe rheum. Restsymptome, wie hin und wieder bei Witterungsumschlägen Gelenkschmerzen. Die grobe Kraft, besonders links, noch etwas herabgesetzt. Skleren subikterisch.
- Dez. : Subjektiv im großen und ganzen beschwerdefrei. Patientin kann ihren Haushalt versorgen. Geringe Restsymptome bestehen noch, Gamma-Glob.: 17,1%
- Sept. 60 : Patientin nahm in den letzten Monaten nicht immer regelmäßig Camoquin ein. Seit Juli wurde die Therapie auf Propoquin umgestellt. BKS: 19/31 mm, Gamma-Glob.: 23%. Es bestehen noch geringe rheumatische Restsymptome.
- Dez. 60 : Status idem. BKS: 10/25 mm, kein Sklerenikterus mehr. Subjektiv vielleicht etwas besser als zuvor.

Augenkontrolle:

Cornea: starke Einlagerungen, Grad III

Skleren: subikterisch verfärbt

Leukozyten:	4.3.58 : 5.000	1.10.59 : 4.300
	24.9.58 : 4.100	2.12.59 : 5.300
	5.6.59 : 6.500	9. 9.60 : 5.500

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Abschwellen der Gelenke und nahezu völlige Beschwerdefreiheit bis auf geringe Restsymptome wie leichte Wetterempfindlichkeit. Funktionsgrad der Gelenke von II - I. BKS von 23/56 mm - 6/18 mm. Gamma-Glob.: von 26% - maximal 17,1%.
Besserungsgrad: I - II

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad III
Skleren: subikterisch
Zeitweise Gelbverfärbung der Haut

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 56 jährigen Patientin handelte es sich um einen seit 6 Jahren bestehenden, in Schüben verlaufenden chronischen Gelenkrheumatismus vorwiegend der Hand- und Fingergelenke, der jedoch nur wenig Neigung zu schwereren Gelenkzerstörungen zeigte. Die Beschwerden ließen sich mit Camoquin, aber auch mit Propoquin gut beeinflussen, sodaß die Patientin praktisch beschwerdefrei wurde. Auch die anfangs pathologischen Laborbefunde normalisierten sich. Als Nebenerscheinungen machten die Einlagerungen in der Cornea (Grad III), die jedoch nicht zu Sehstörungen führten, ein Absetzen der Therapie notwendig. In der anschließenden 6 Monate dauernden Therapiepause kam es zu einem Rezidiv, das sich wieder gut und schnell mit Camoquin beherrschen ließ. Die Spondylarthrosis der WS erfuhr keine Besserung.

Interessanterweise verschwanden während der Therapiepause die Corneaeinlagerungen bis auf geringe Reste, traten aber nach Wiederaufnahme der Behandlung in der alten Stärke wieder auf. Als die Behandlung später auf Propoquin umgesetzt wurde, bildeten sich Cornea- und Sklereneinlagerungen ebenfalls nahezu vollständig zurück.

Wie das Recidiv in der Therapiepause zeigte, ließ sich der chronische Entzündungsprozeß zwar unterdrücken, jedoch nicht vollständig beseitigen.

<u>Gsch. Josef</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrits
geb. 7.8.92	Stadium:	III - IV
	Behandlungsdauer:	14 Monate
	Besserungsgrad:	II

ANAMNESE :

- 1952 : Im Anschluß an eine Grippe Anschwellen der peripheren Fingergelenke mit Schmerzen und Rötung.
- 1957 : Im Herbst Übergreifen des rheum. Gelenkprozesses auf Hand-, Ellbogen- und Kniegelenke.
- 1958 : Im Februar erneute Verschlechterung, aktive und passive Beweglichkeit in allen großen Gelenken eingeschränkt. Die Schmerzen sind so stark, daß der Patient nachts nicht schlafen kann. Deshalb erfolgte am 7.2. die Klinikeinweisung.

BEFUND : (7.2.58)

66 jährige Patientin, von deutlich reduziertem AZ. und EZ. der zwar gehen kann, jedoch pflegebedürftig ist. (Er kann sich z.B. nicht ohne fremde Hilfe bekleiden etc.)

Extremitäten:

Proximale Interphal.- und Fingergrundgelenke beiderseits spindelförmig aufgetrieben und gerötet. Leichte Subluxationsstellung des Zeige- und Mittelfingers rechts. Faustschluß möglich, grobe Kraft deutlich herabgesetzt. Hand- und Ellbogengelenke nur gering schmerzhaft, in den Schultergelenken beiderseits starke Bewegungseinschränkungen in allen Richtungen (Patient kann nicht an den Hinterkopf oder zwischen die Schulterblätter greifen).

Kniegelenke verdickt, besonders rechts in der Beweglichkeit stark eingeschränkt.

Röntgenbefund:

Hände: Subluxation des Daumes, deutliche cystische Umbauvorgänge, Atrophie, Gelenkspaltveränderungen mit bereits teilweiser Ancylosierung.

Schulter: Subchondrale Atrophie im Bereiche der Gelenkpfanne, periostale Reaktionen im oberen Abschnitt des Collum anatomicum, Knochenstruktur im wesentlichen unverändert.

Laborbefund:

BKS.: 81/110 mm

Weltmann: 5 R

Elpho: Alb.: 36,4%

Alb./Glob.: 0,44

α_1 : 12,8%

α_2 : 11,8%

β : 11,2%

γ : 35,8%

Blutbild: Hgb.: 83%, Erythro.: 4.1 Mill., Leukoz.: 4.300 (Segm. 56%),
Thrombozyten: 168.000.

THERAPIE:

Camoquin : vom 12.2.58 - 1.6.59

(erst 1 1/2 Tabl. tägl. 8 Tage lang, dann jeweils
1 Tabl. pro Tag. In den letzten 4 Behandlungsmonaten jeden 2. Tag 1 Tabl.)

Physikalische Therapie: Massage und Wärmepackungen.

VERLAUF:

Febr.-Mai: Während des fast dreimonatigen Krankenhausaufenthaltes langsame
58 zuerst subjektive, dann objektive Besserung. BKS: von 81/103 mm
zu 18 mm.

Juni : Patient vermag den linken Arm nur mit Mühe hinter den Kopf zu heben, ebenso noch leichte Schmerzen beim Gehen in den Sprunggelenken. Leichte Gewichtszunahme. Gutes Aussehen. BKS: 10/26 mm, Gamma-Glob.: 26,2%. Seit einem Monat kein Camoquin! Die Kur wird wieder aufgenommen.

September: Allgemeinbefinden gut, Arme gut beweglich, keine Schmerzen. BKS: 12/28 mm, Gamma-Glob.: 29,9%. Patient nahm nicht immer regelmäßig Camoquin.

Dezember: Patient fühlt sich gesund, nur noch ab und zu Schmerzen im rechten Sprunggelenk.

März 59 : Grobe Kraft wieder hergestellt, nur noch ab und zu geringe Wetterempfindlichkeit.

Juni : Alle Gelenke abgeschwollen, Beweglichkeit gut, Gamma-Glob. :26,0%.
Augenkontrolle:

Cornea: deutliche Linien und Wolken, Grad II (Dez.58), Grad I (März 59).

Skleren: Subikterisch, Linse: Beginnender Altersstar. Subjektive Beschwerden: Allmähliche Sehverschlechterung.

Leukozyten:	7.2.58 : 4.300	3. 4.58 : 5.600
	24.2.58 : 7.800	22. 9.58 : 5.600
	21.3.58 : 7.000	3. 6.59 : 5.200
	1.4.58 : 6.200	3.12.59 : 6.400

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Abschwellen und Schmerzfreiheit der Gelenke, volle Wiedererlangung der Beweglichkeit und der groben Kraft. Funktionsgrad der Gelenkbeweglichkeit von III-I.

BKS: von 81/103 mm - 12/28 mm. Alpha-Glob. von 12,8% - 9/8%, Gamma-Glob. von 35,8% - 26,0%.

Besserungsgrad: Cornea: Einlagerungsgrad II

Nebenwirkungen: Skleren: Subikterisch.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 66 jährigen Patienten handelt es sich um eine seit 6 Jahren bestehende prim.chron. Polyarthrit. Der akute Schub ließ sich bereits in den ersten Wochen wesentlich dämpfen. Im Verlauf der 14 monatigen Camoquinbehandlung verschwanden alle klinischen Symptome des aktiven rheumatischen Geschehens. Die Elktrophorese zeigt noch eine mittlere Erhöhung der Gamma-Globuline von 26,0%, ebenso ist die BKS mit 12/28 mm noch leicht erhöht, was ein deutlicher Hinweis für ein, wenn auch im Augenblick ein unterschwelliges Weiterbestehen des rheumatischen Geschehens ist.

Die eindeutige klinische Besserung kann, wenn sie auch ungewöhnlich schnell erfolgte, mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung mit Camoquin zurückgeführt werden. Während einer 1 monatigen Therapiepause trat eine deutliche Verschlechterung der Laborbefunde ein.

Su. Anna	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 18.2.00	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	25 Monate
	Besserungsgrad:	II

ANAMNESE :

- 1954 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Schmerzen und Knötchenbildung an den Fingergrundgelenken beider Hände.
1956 : Übergreifen des Krankheitsprozesses auf die Gelenke beider Füße.
1958 : Seit dem letzten Winter zunehmende Beugekontraktur der Finger und

Zehen, Zunahme der Schmerzen, besonders bei Wetterumschlägen.
Die Patientin kann der Schmerzen wegen nur schlecht schlafen, der allgemeinen Verschlechterung erfolgte am 6. 11. 1958 die Klinikaufnahme.

BEFUND : (6. 11. 58)

58 jährige Patientin in deutlich reduziertem AZ. und EZ.

Extremitäten:

Finger beider Hände in starker ulnarer Abduktion, Fingergrundgelenke knotig aufgetrieben, an beiden Händen finden sich bis erbsengroße, schmerzende Knötchen. Hände in Beugekontraktur. - Die Zehengelenke zeigen einen ähnlichen Befund.

Röntgenbefund :

Hände: Subluxation der Finger, Gelenkspaltverengungen mit Kantenreaktionen und Knochenatrophie.

Laborbefund :

BKS.: 45/81 mm

Weltmann: 6 R

Elpho.: Alb.: 32, 1%

Alb./Glob.: 0, 47

α_1 : 8, 0%

α_2 : 9, 0%

β : 11, 8%

γ : 39, 1%

Latex-Test: +

Blutbild: Hgb.: 81%, Erythro.: 3.89 Mill., Leukoz.: 7.200
(81% Segm., 10% Lympho.)

THERAPIE :

Resochin: vom 7. 11. 58 - August 59 (tägl. 1 Tabl.)

Camoquin: vom August 59 - Juli 60 (tägl. 1 Tabl.)

Propoquin: vom Juli 60 - Dezember 60 (tägl. 1 Kapsel).

VERLAUF :

Dez. 58 : Mit Besserung entlassen.

Jan. 59 : BKS.: 24/52 mm, Gamma-Glob.: 38, 6%, Gelenkzustand erträglich.

März 59 : Subjektive Besserung, die grobe Kraft beginnt wieder zuzunehmen. Schmerzen geringer. Rheumatische Symptome wie Gelenkschwellung, Wetterempfindlichkeit, Aschoff'sche Knötchen bestehen weiterhin.

Mai : Patientin fühlt sich wohl und leistungsfähiger, Appetit erstmals seit Jahren wieder besser, leichte Gewichtszunahme. Kann auf schmerz lindern-
de Mittel verzichten. Gamma-Glob.: 32, 2%.

August : Nur noch geringe Schmerzen. Latex-Test noch positiv, BKS: 28/50 mm, Gamma-Glob.: 29, 3%. Die Dosierung wird auf 1 1/2 Tabl. Camoquin pro Tag erhöht.

Sept. : Morgendliche Steifheit geringer, aber seit Dosiserhöhung leichte Magen-
beschwerden.

Okt. : Die Dosis muß wegen Übelkeit und Appetitlosigkeit wieder auf eine Tabl. Camoquin reduziert werden. Die Gelenkbeschwerden sind ganz gering. Patientin fährt erstmals wieder Rad und kann ihren Haushalt spielend

versorgen. Gamma-Glob.: 30%.

Dez. : Patientin fühlt sich vollkommen gesund, sieht gut aus, grobe Kraft gut gebessert, keine Wetterempfindlichkeit mehr, die frühere morgendliche Gliedersteifheit von 2-3 Std. kenne sie nicht mehr. 8 kg. Gewichtszunahme, Scheu vor der Berührung mit kaltem Wasser besteht noch.
BKS: 17/42 mm, Gamma-Glob.: 24,9%.

Juli 60 : Status idem. Ab jetzt tägl. eine Kapsel Propoquin. Gamma-Glob.: 31,2%.

Sept. : BKS: 15/41 mm, Gamma-Glob.: 28,9%,

Dez. : Status idem. kein Recidiv. Gamma-Glob.: 27,8%.

Augenkontrolle:

Cornea: Nach Resochin Einlagerungsgrad I

nach Camoquin Einlagerungsgrad II

nach Propoquin Rückgang der Einlagerungen nach 1 Monat auf O-I⁰

Leukozyten: 8.11.58 : 7.200 1.10.59 : 5.800

25. 5.59 : 5.200 2.12.59 : 5.200

17. 8.59 : 4.600 12. 9.60 : 4.600

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Langsame, aber stete klinische Restitution bis zur völligen Wiedererlangung von Kraft und Leistungsfähigkeit. Morgendliche Gliedersteifheit, Gelenkschmerzen, Wetterempfindlichkeit etc. verschwunden. Die Besserung der Laborbefunde war dagegen nur mäßigen Grades: BKS: von 45/81 mm - 15/41 mm, Gamma-Glob. : von 39,1% - 27,8%.

Nebenwirkungen: 1. Magenbeschwerden bei einer tägl. Dosis von 1 1/2 Tabl. Camoquin.

2. Cornea: Einlagerungsgrad II.

3. Mäßige Senkung der Leukozytenwerte.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 60 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 4 Jahren bestehenden chron. Gelenkrheumatismus, der 25 Monate langen Chinolin-Therapie gelang es durch eine langsame, aber stete Besserung die vorher schwerkranke und pflegebedürftige Patientin wieder voll arbeitsfähig und leistungsfähig zu machen, so daß sie über keinerlei Beschwerden mehr klagte. Auch die Laborbefunde zeigten eine deutliche Besserung; sie konnten jedoch nicht vollständig normalisiert werden, was besagt, daß der Krankheitsprozeß zwar unterdrückt, jedoch keineswegs beseitigt werden konnte. Ein Recidiv wurde auch während der kalten Jahreszeit nicht beobachtet. Unter Resochin und Camaquin kam es zu der typischen Corneaeinlagerung, die unter Propoquin wieder verschwand.

Schm. Thekla

geb. 19. 6. 06

Diagn.:

Prim. chron. Polyarthrit

Stadium:

II - III

Behandlungsdauer:

5 Monate

Besserungsgrad:

II

ANAMNESE:

- 1954 : Beginn der chronischen Gelenkserkrankung an den Händen. Bald aber waren sämtliche Extremitätengelenke befallen. Schmerzintensität und Lokalisation wechselten von Zeit zu Zeit stark. Die Patientin wurde vom Hausarzt mit Salicylaten, Butazolidin und Cortison mit jeweils gutem, doch nicht lange anhaltenden Erfolg behandelt. -
- 1957 : Seit Dezember 1957 nehme sie Resochin und glaube, einen Stillstand ihres bisher stets progredienten Leidens bemerken zu können. Sie braucht auch seit dieser Zeit weniger schmerzlindernde Medikamente als früher.

BEFUND: (23. 9. 58)

52 jährige Patientin von ausreichendem AZ. und EZ.

Extremitäten:

Finger- und Fingergrundgelenke knotig aufgetrieben, Faustschluß nicht möglich, Hände in ulnarer Abduktion. Ellenbogen rechts nicht vollständig streckbar, Schultergelenke in der Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt.

Röntgenbefund:

Hände: deutliche Zeichen einer chronischen Degeneration, jedoch noch keine Ancylosen.

Laborbefund:

BKS.: 54/95 mm,

Weltmann: 7 R

Elpho.: Alb.: 44,5%

Alb./Glob.: 0,8

α_1 : 6,3%

α_2 : 9,8%

β : 12,5%

γ : 26,9%

Blutbild: Hgb.: 80%, Erythro. 4,11 Mill., Leuko. : 7.100,
(84% Segm., 10% Lympho.)

THERAPIE:

Camoquin: vom 24. 9. - 3. 11. 58 (tägl. 1 Tabl.)

Resochin: vom 3. 11. 58 - 22. 5. 59 (tägl. 1 Tabl.)

VERLAUF:

Nov. 58: Am 3. 11. mit subjektiver Besserung entlassen. Gelenkschwellungen und Schmerzen, starke Wetterempfindlichkeit etc. bestehen noch.

Dez. : BKS.: 19/42 mm,

März 59: BKS.: 13/28 mm, Gamma-Glob.: 23,9%. Sehr deutliche subjektive Besserung. Beweglichkeits- und Gewichtszunahme, Hgb. 90%. Patientin

benötigt praktisch keine Schmerztabletten mehr. Morgendliche Gliedersteifheit, Wetterempfindlichkeit und Scheu vor kaltem Wasser bestehen weiterhin.

Mai 59 : Status idem. kein Recidiv.

Leukozyten: 24.9.58 : 7.100

22.1.59 : 6.050

22.5.59 : 4.700

Augenkontrolle: Cornea: Einlagerungsgrad I.

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Sehr deutliche subjektive Besserung, Zunahme der groben Kraft und Gelenkbeweglichkeit, Rückgang von Schwellung und Schmerzen.

BKS: von 54/95 mm - 13/28 mm. Gamma-Glob.: von 26,9% - 23,9%. -

Besserungsgrad: II

Nebenwirkungen: 1. Cornea: Einlagerungsgrad I

2. Mäßige Leukozytenverminderung.

3. Neurose: Wenn die Patientin 2-3 Wochen lang tägl. eine Tablette Camoquin einnahm, stellte sich eine eigenartige Nervosität ein, gleichzeitig gibt die Patientin an, sie habe das Gefühl, als steckten kleine Luftbläschen in der Haut der Schultern und Arme mit zunehmender Nervosität kommt es zu einer sehr lästigen Sprachstörung: Die Patientin stotterte, ist nicht mehr in der Lage sich z.B. telefonisch verständlich zu machen. - Dieser Zustand verschwand einige Zeit nach dem Absetzen der Therapie und ließ sich ein zweites Mal durch Camoquin reproduzieren. Resochin wurde reaktionslos vertragen.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 52 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 4 Jahren bestehenden chronischen Gelenkrheumatismus. Wir konnten die Patientin während einer 5 Monate langen Resochin-Behandlung beobachten und stellten subjektiv wie objektiv eine gute Beeinflussung des Krankheitsprozesses fest. - Leider kam uns die Patientin nach dieser Zeit aus den Augen.

Als Nebefund beobachteten wir nach Camoquingaben eine eigenartige Stotter-Neurose. Sie war einwandfrei reproduzierbar. Außerdem war eine Cornea-einlagerung vom Grad I und eine mäßige Senkung der Leukozyten zu beobachten.

<u>Er. Michael</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 21. 5. 1888	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	3 Monate
	Besserungsgrad:	II

ANAMNESE :

- 1926 : Beginn der Gelenkerkrankung mit Schmerzen, Schwellung und Rötung an den Metatarso-Phalangealgelenken beider Füße. Die Erkrankung verlief schubweise und war von Pausen von 3-4 Jahren unterbrochen.
- 1955 : Übergreifen des Krankheitsprozesses zum erstenmal auf die Hände.
- 1957 : Im November akute Verschlechterung des früher nur langsam fortschreitenden Leidens. Der Patient konnte wegen Schwellung an den Zehen-, Fuß- und Kniegelenken nicht mehr gehen. Eine Irgapyrin- und Cortisonbehandlung brachte nur geringen Erfolg, und nach 3 Wochen trat eine weitere Verschlechterung ein, die auch die Gelenke der oberen Extremitäten miteinbezog. An der linken Hand bildeten sich kleine in der gelegene Knötchen.
- 1958 : Klinikeinweisung am 10. 3., da die Behandlung zuhause ohne Erfolg geblieben war.

BEFUND : (11. 3. 58)

73 jähriger Patient in gutem EZ. und AZ. Die Haut ist leicht gelblich verfärbt, Schweißneigung.

Extremitäten:

Interphalangealgelenke beider Hände spindelförmig verdickt, Finger in ulnarer Abduktion, Schwellung, Rötung und Wärme der Fingergrundgelenke, Faustschluß nicht möglich. Linkes Handgelenk deutlich deformiert, geschwollen und in der Beweglichkeit stark eingeschränkt. - Linkes Schultergelenk: Schwellung und Rötung, in der Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt.

Röntgenbefund:

Hände: Gelenkspaltverschmälerung mit Randspornbildung, Subluxation der Metacarpo-Phalangealgelenke.

Laborbefund:

BKS.: 96/111 mm Weltmann : 4 R

Elpho.: Alb.: 40,1%

α_1 : 9,4%

α_2 : 13,4%

β : 15,1%

γ : 22,0%

Blutbild: Hgb.: 75%, Ery.: 1.94 Mill., Leukoz.: 7.300
(Segm., 72%, Lympho. 27%)

THERAPIE :

Butazolidin: vom 10. 3. 58 - 10. 4. 58

Camoquin: vom 10.3.58 - 1.6.58 (1 Tabl. tägl.)

VERLAUF :

Mai 58 : Die akuten Erscheinungen ließen sich mit Butazolidin und Camoquin gut beherrschen. Es kam jedoch nach dem ersten Behandlungsmonat zu einem kleinen Recidiv.

Juni : Nur noch ganz geringgradige Schmerzen und volle Beweglichkeit der befallenen Gelenke. BKS: 34/65 mm. Alpha₂-Glob.: 8,7%, Gamma-Glob.: 22,0%. Da infolge einer Nierenerkrankung der Rest-N. anstieg, wurde Camoquin abgesetzt um eine evtl. zusätzliche Nierenschädigung zu vermeiden.

Leukozyten: 13.3.58 : 7.300

1.4.58 : 7.000

16.5.58 : 8.700

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Gelenke abgeschwollen, voll beweglich und weitgehend schmerzfrei. BKS.: von 96/111 mm - 34/65 mm, Alpha₂-Glob.: von 13,4% - 8,7%. Die Gamma-Glob. blieben unverändert. Ery.: von 3,4 - 4,4 Mill. gestiegen.

Besserungsgrad: II

Nebenwirkungen: keine

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 73 jährigen Patienten handelte es sich um eine seit 32 Jahren bestehende chron. Polyarthritis. Der akute Schub ließ sich durch Butazolidin gut beeinflussen. Bereits nach wenigen Tagen trat eine sichtbare subjektive wie objektive Besserung ein. Jedoch konnte auch eine zusätzliche Camoquintherapie das Recidiv nach 1 Monat nicht verhindern, das aber auf die weitere Camoquintherapie gut ansprach. Nach 3 Therapiemonaten war der Patient praktisch beschwerdefrei. - Wegen der wahrscheinlich arteriosklerotisch bedingten Nierenerkrankung mußte die Camoquintherapie leider vorzeitig abgebrochen werden, um nicht eine evtl. zusätzliche Schädigung zu setzen. Zeichen rheumatischer Aktivität bestanden natürlich auch weiterhin noch.

<u>St. Maria</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritis
geb. 14. 6. 93	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	20 Monate
	Besserungsgrad:	II - III

ANAMNESE :

1950 : Beginn der chronischen Gelenkserkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerzen der Fingergelenke beider Hände. Bald jedoch waren fast alle Extremitätengelenke vom Krankheitsprozeß befallen.

1957 : Dez.: Nach einer Grippe akute allgemeine Verschlechterung des Krankheitszustandes.

1958 : Am 8.1. erfolgte deshalb Klinikeinweisung.

BEFUND : (8.1.58)

64 jährige Patientin von mäßigem AZ. und reduz. KZ., pflegebedürftig, kann sich nicht allein an- und auskleiden.

Extremitäten:

Finger in ulnarer Abduktion bds., Fingergrundgelenk kolbenförmig aufgetrieben, Beweglichkeit in beiden Ellbogen- und Kniegelenken schmerzhaft eingeschränkt. Kniegelenke heiß und deutlich geschwollen.

Röntgenbefund:

Hände: schwere degenerative Veränderungen mit Gelenkspaltsverengung, Knochenatrophie etc. Finger in Sublucations- und ulnarer Deviationsstellung. Ellbogen-, Knie- und Sprunggelenke zeigen ein ähnliches Bild.

Laborbefund:

BKS.: 55/82 mm

Weltmann: 6 R

Elpho: Alb.: 42,3%

α_1 : 6,3%

α_2 : 10,0%

β : 12,1%

γ : 29,3%

Latex-Test: positiv

Blutbild: Hgb.: 75%, Erytroz.: 4.61 Mill., Leukoz.: 8.400

THERAPIE:

Butazolidin: 9.1.58 - 18.1.58

Camoquin: 9.1.58 - 1.8.59 (tägl. 1 Tabl.)

VERLAUF:

Febr. 58 : Mit guter subjektiver Besserung aus der Klinik entlassen.

BKS.: 44/62 mm.

April : BKS.: 20/58 mm.

Mai : BKS.: 25/40 mm.

Juli : Schmerzen geringer, Schwellung deutlich zurückgegangen, auch Wetterempfindlichkeit gebessert.

Sept. 58 : Patientin fühlt sich "herrlich gesund", Gewichtszunahme, nur noch ganz geringe Wetterempfindlichkeit. Gamma-Glob.: 29,9%.

März 59 : Zustand gut gebessert, während des Winters und Frühjahres kein Recidiv. Gelenkbeweglichkeit gut. - Camoquin wurde nicht regelmäßig eingenommen.

Juni : Grobe Kraft noch herabgesetzt. Patientin kann sich wieder selbst versorgen und gut gehen. Gamma-Glob.: 27,5%.

August : Beide Kniegelenke sind deutlich abgeschwollen (Gelenkumfang um 11 cm geringer als vor 1 Jahr). Wetterempfindlichkeit noch vorhanden. Seit einiger Zeit Bursitis olecrani mit Erguß. Fingergrundgelenke noch etwas geschwollen (Umfang um 1 cm kleiner als vor 1 Jahr).
BKS.: 26/53 mm, Gamma-Glob. 21,1%, Latex-Test: noch schwach +.

Augenkontrolle: Cornea: Einlagerungsgrad I.

Leukozyten: 9.1.58 : 8.400

1.6.59 : 4.300

24.8.59 : 3.300

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Deutliche subjektive wie objektive Besserung. Rückgang der Gelenkschwellungen, wieder gute Beweglichkeit mit weitgehender Schmerzfreiheit.

BKS.: von 55/82 mm - 26/53 mm, Gamma-Glob.: von 29,3% - 21,2%.

Funktionsgrad der Beweglichkeit von III - IV auf I.

Besserungsgrad: II

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad I

Deutliche Senkung der Leukozytenwerte.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 64 jährigen Patientin handelte es sich um einen seit 7 Jahren bestehenden schweren, chron. Gelenkrheumatismus. Durch eine 20 monatige Camoquinbehandlung gelang es, den Krankheitszustand subjektiv wie objektiv deutlich zu bessern. Die zuerst bettlägerige Patientin konnte schließlich ihren Haushalt wieder mühelos versorgen. Auch die Laborbefunde haben sich, wenn auch langsam, stetig gebessert. Während der Übergangsjahreszeiten kam es zu keinem Recidiv. Es gelang jedoch nicht den Krankheitsprozeß vollständig zu unterdrücken. Die BKS. blieb nach wie vor erhöht. Auch bestand noch eine deutliche Wetterempfindlichkeit. Während der Behandlung kam es neben der üblichen Corneaeinlagerung zu einer Senkung der Leukozytenwerte.

Sti. Kunigunde	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 28.8.15	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	5 Monate
	Besserungsgrad:	II - III

ANAMNESE :

- 1957 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerz in den Gelenken beider Füße. Später ergriff der Krankheitsprozeß auch die Gelenke der oberen Extremitäten.
- 1959 : Wegen akuter Verschlechterung erfolgte die Klinikeinweisung. Es bestehen starke Wetterempfindlichkeit, Scheu vor kaltem Wasser, morgendliche Gliedersteifheit etc.

BEFUND : (22.5.59)

43 jährige Patientin in gutem AZ. und reduziertem KZ.

Extremitäten:

Fingergrundgelenke spindelförmig aufgetrieben, Handgelenke, besonders links stark geschwollen und in der Beweglichkeit eingeschränkt. Faustschluß nicht möglich. Grobe Kraft deutlich herabgesetzt. Schwellung und schmerzhaft beweglich-

keitseinschränkung ferner in den Knie- und Sprunggelenken.

Röntgenbefund:

Hände: Deutliche Strukturveränderungen an den Gelenken und Knochen, Dau-
men und Subluxation.

Laborbefund:

BKS.: 27/58 mm,

Weltmann: 4 R

Elpho.: Alb.: 42,8%

α_1 : 7,3%

α_2 : 10,1%

β : 15,6%

γ : 24,2%

Latex-Test: +

Blutbild: Hgb.: 86%, Ery.: 4.1 Mill., Leuko.: 10.800 (70% Segm.)

THERAPIE:

Camoquin: vom 22.5.59 bis Nov.59 (tägl. 1 Tabl.)

Butazolidin: vom 29.5. - 25.6.59

Physikalische Therapie: Mai - Juni 1959

VERLAUF:

Juni 59 : mit subjektiver Besserung am 26.6. aus der Klinik entlassen.

BKS.: 15/34 mm, Gamma-Glob.: 23,2%.

Juli : Gelenkschwellungen noch deutlich, Schmerzen aber geringer, auch
die Gelenkbeweglichkeit etwas besser. BKS.: 16/36 mm.

Sept.59 : Kleines Recidiv.

Okt. : Gelenke wieder etwas abgeschwollen, morgendliche Gliedersteifheit
noch vorhanden. Subjektiv deutliche Besserung. BKS.: 7/21 mm,
Gamma-Glob.: 16,0%.

Nov. : Status idem.

Augenkontrolle: Cornea: Einlagerungsgrad I

Leukozyten: 22. 5.59 : 10.800

24. 7.59 : 4.300

1.10.59 : 4.700

THERAPEUTISCHER EFFEKT:

Deutliche subjektive Besserung, erhöhte Gelenkbeweglichkeit, Schwellung gerin-
ger. BKS.: von 27/55 mm - 7/21 mm. Gamma-Glob.: von 24,2% - 16,0%.

Besserungsgrad: II - III

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad I

Senkung der Leukozyten.

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei der 53 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 2 Jahren bestehen-
den schweren chron. Gelenkrheumatismus. Eine 5 monatige Camoquin-Kur konn-
te subjektiv wie objektiv das Krankheitsbild bessern. Während die Laborbefunde
praktisch der Norm entsprachen, bestanden aber noch erhebliche subjektive Be-
schwerden, auch die Gelenkschwellungen, vor allem an den Händen waren noch

deutlich. - Im 4. Behandlungsmonat war es zu einem Recidiv gekommen. Als Nebenerscheinungen wurden eine mäßige Senkung der Leukozyten und eine Corneaeinlagerung vom Grad II beobachtet.

<u>Ka. Minna</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 21.2.19	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	17 Monate
	Besserungsgrad:	III

ANAMNESE:

- 1939 : An einem chron. Erythematodes discoides erkrankt.
1956 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerzen der Hand- und Fingergelenke. Allmählich wurden auch alle übrigen Extremitäten-Gelenke befallen. Die Patientin ist seit jener Zeit dauernd müde und nur zu geringen Leistungen fähig. Gewichtsverlust von ca. 20 Pfund. Die Hände zeigen ferner ein seit angebl. 1956 bestehendes Rayneau'sches Syndrom.

BEFUND: (22.11.57)

38 jährige Patientin von deutlich reduziertem AZ. und EZ.

Extremitäten:

Finger-, Hand- und Ellbogengelenke beiderseits geschwollen und in der Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt. Die Patientin kann die Hände nicht in den Nacken und zwischen die Schulterblätter führen. Die unteren Extremitäten zeigen einen ähnlichen Befund. Die Patientin vermag nur unter starken Schmerzen zu gehen.

Laborbefund:

BKS.: 85/103 mm (24.12.57). Weltmann: 8 R

Elpho.: Alb.: 35,9%

α_1 : 9,3%

α_2 : 8,6%

β : 9,4%

γ : 40,8%

Blutbild: Hgb.: 77%, Erythr. 3.28 Mill., Leukozyten 8.600
(68% Segm., 25% Lympho.)

THERAPIE:

Aspirin: vom 23.11.57 - 29.11.57

Osadrin: vom 28.11.57 - 13.12.57

Pyramidon: vom 14.12.57 - 20.12.57

Camoquin: vom 14.12.57 - Mai 1960

(anfangs 2 Tabl. pro Tag, später 1 Tabl. tägl.)

Resochin: vom 4.2.58 - 14.4.58

VERLAUF:

Januar 58 : BKS.: 31/89 mm, Gamma-Glob.: 40,8%.

- Februar : Klinikentlassung in etwas gebessertem Zustand.
- April : Schmerzen jetzt im wesentlichen nur noch an den Hand- und Fingergelenken, Faustschluß nicht möglich. Patientin im ganzen jedoch beweglicher. Es bestehen starke Stoß- und Berührungsempfindlichkeit am ganzen Körper.
- Juni : BKS. : 23/60 mm, Gamma-Glob. : 29, 3%, Hgb. : 95%. Die Schwellung an den Händen besteht noch, grobe Kraft noch deutlich herabgesetzt. Subjektive Besserung. - Die Patientin klagt über starken Juckreiz nach Camoquin-Einnahme.
- Sept. 58 : Status idem. Gamma-Glob. : 31, 3%. Wegen des Juckreizes muß die Therapie immer wieder unterbrochen werden.
- Dez. : BKS. : 18/48 mm, Gamma-Glob. : 31%.
- März 59 : Gelenke in Ruhe schmerzfrei, beim Arbeiten bestehen starke Beschwerden. Zur Zeit deutliche Erytheme am rechten Unterschenkel. Juckreiz. Die ohnehin incontinuirliche Camoquin-Behandlung wird abgebrochen.
- Juni : BKS. : 20/60 mm, Gamma-Glob. : 30, 4%.
- Sept. : Gamma-Glob. : 29, 3%.
- Mai 60 : BKS. : 30/80 mm, Gamma-Glob. : 29, 1%. Die Patientin versuchte trotz des lästigen Hautjuckens immer wieder von Zeit zu Zeit Camoquin einzunehmen, da sie eine deutliche subjektive Besserung verspürte, die sie wenigstens einigermaßen arbeitsfähig machte. Die Patientin wird auf Propoquin umgesetzt.
- Okt. : BKS. : 65/108 mm, Gamma-Glob. : 24, 7%. Propoquin war gut vertragen worden, keine Hauterscheinungen mehr, jedoch hatte die Patientin das Medikament nur 7 Wochen lang eingenommen. Es sei wie bei Camoquin zu einer deutlich subjektiven Besserung gekommen.
- Augenkontrolle: Cornea: Einlagerungsgrad II nach ca. 10 Mon.
- Leukozyten: 22.11.57 : 8.600 23. 9.58 : 4.900
 2.12.57 : 4.300 12.12.58 : 4.050
 20.12.57 : 5.300 1. 6.59 : 4.300
 14. 1.58 : 6.800 29. 9.59 : 3.900
 14. 4.58 : 4.600 19. 5.60 : 4.600

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Subjektive Besserung, Erhöhung der Gelenkbeweglichkeit, Minderung der Schmerzen. - Funktionsgrad der Gliederbeweglichkeit von III - (I - II).

BKS.: von 85/103 mm - 20/60 mm, Gamma-Glob. : von 40, 8%-29, 3%.

Besserungsgrad: III.

Nebenwirkungen: Corneaeinlagerungsgrad II.

Starkes Hautjucken, das eine konsequente Durchführung der Therapie verhinderte.

Eine mäßige Leukozytensenkung.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 38 jährigen Patientin, die mit 18 Jahren an einem chron. Erythematodes erkrankt war, handelt es sich um einen seit 1 Jahr vor Therapiebeginn bestehenden chron. Gelenkrheumatismus. Durch eine kombinierte Pyramidon-Camoquinbehandlung ließen sich die schweren akuten Krankheitssymptome gut beeinflussen, sodaß die bettlägerige Patientin wieder einigermaßen arbeitsfähig wurde. Im Laufe der Behandlung stellte sich jedoch nach ca. 2 1/2 Monaten ein lästiges Hautjucken ein, das sich beliebig oft durch Camoquin-Gaben reproduzieren ließ. Es machte eine konsequente Behandlung der Patientin mit Camoquin unmöglich. Dementsprechend kam es nur zu geringen Remissionen. Wie jedoch schon allein die Ausdauer der Patientin zeigt, war jedesmal eine deutliche subjektive Besserung zu verzeichnen. Leider können wir über die Wirkung des am Ende der Behandlung verwendeten Propoquin hier keine sicheren Aussagen machen. Es wurde im Gegensatz zu Camoquin reaktionslos vertragen und führte zur gleichen subjektiven Besserung. Erstaunlicherweise senkten sich während dieser kurzen Zeit die seit Jahren zwischen 30 und 40% liegenden Gamma-Glob. der Elektrophorese auf 24,7%.

<u>Wi. Maria</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritits
geb. 20. 5. 04	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	8 Monate
	Besserungsgrad:	III.

ANAMNESE :

1958 : Anfang März Angina mit stechenden "Rheumaschmerzen", in Herz-, Achsel- und Schultergegend. Eine vierwöchige Krankenhausbehandlung brachte Besserung, **jedoch keine Beschwerdefreiheit.**
14. August: Vor 3 Tagen Schwellen der Finger-, Ellbogen- und Kniegelenke beiderseits. Die Patientin fühlt sich sehr krank, ist müde und klagt außerdem über klimakterische Beschwerden.

BEFUND : (14. 8. 58)

54 jährige Patientin von gutem EZ. und AZ. Fingertremor, Schweißneigung, Dermographismus.

Extremitäten:

Fingergrundgelenke beiderseits geschwollen und schmerzhaft (Patientin kann den Ehering nicht abziehen). Schmerzhafte Bewegungseinschränkung in beiden Schultergelenken. Schmerzen werden ferner in beiden Kniegelenken geklagt.

Röntgenbefund:

Kniegelenke: Mäßige degenerative Veränderungen und leichte Verschmälerung des Gelenkspaltes.

Laborbefund:

BKS.: 8/22 mm

Weltmann: 5 R

Elpho.: Alb.: 47,6%

Alb./Glob.: 0,91

α_1 : 6,8%

α_2 : 8,0%

β : 11,0%

γ : 26,6%

Blutbild: Hgb.: 75%, Ery.: 3.68 Mill., Leuko.: 5.900

THERAPIE :

Camoquin: vom 14.8.58 - 22.5.59 (1 Tabl. tägl.)

Irgapyrin: vom 14.8.58 - 1.9.58

VERLAUF :

Okt. 58 : Mit mäßiger Besserung nach Hause entlassen.

Dez. : Die Schwellung an den Fingergelenken besteht weiterhin, ebenfalls die Schmerzhaftigkeit der Knie. BKS.: 8/17 mm.

März 59 : BKS.: 4/10 mm. Finger noch etwas geschwollen. Die Hauptbeschwerden kämen aber vom "Hals". (Objektiv war aber kein patholog. Befund nachweisbar). Daneben starke klimakterische Beschwerden.

Mai : Das Allgemeinbefinden ist relativ erträglich. Leichte Gewichtszunahme. Schultern und Knie schmerzfrei. Befund an den Händen unverändert. BKS.: 13/35 mm, Gamma-Glob.: 22,8%. Seit 3 Wochen kein Camoquin mehr.

Augenkontrolle: Cornea: Einlagerungsgrad I.

Leukozyten: 14.8.58 : 5.900 22.5.59 : 4.600

24.9.58 : 5.000

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

BKS.: von 8/22 mm - 4/10 mm gebessert, jedoch nach Absetzen des Medikamentes auf 13/35 mm angestiegen. Gamma-Glob.: von 26,6% - 22,8%. Hgb. von 75% - 82% gestiegen. Die Schmerzhaftigkeit und Bewegungseinschränkungen in den Schultern und Knien ließ sich gut bessern. Der Befund an den Händen wie auch das subjektive Krankheitsgefühl blieben jedoch unverändert.

Nebenwirkungen: Comeaeinlagerungen Grad I.

Mäßige Senkung der Leukozytenwerte.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 54 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 1 Jahr bestehenden chronischen Gelenkrheumatismus. Der relativ milde Schub ließ sich durch eine 8 monatige Camoquinbehandlung zwar im ganzen bessern, die rheumatischen Symptome an den Händen blieben jedoch unbeeinflusst. Während der Winter- und Frühjahrsmonate kam es zu keinem Recidiv.

Nach Absetzen des Medikamentes beobachteten wir nach 3 Wochen eine deutliche Verschlechterung der Laborbefunde. Die Behandlung war durch starke klimakterische Beschwerden sehr erschwert.

Ma. Stanislaus
geb. 5.3.24

Diagn.:

Stadium:

Behandlungsdauer: 2 Monate

Besserungsgrad:

Prim. chron. Polyarthrit

III

III

ANAMNESE:

- 1955 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerzen der Zehen-, Fuß- und Kniegelenke.
- 1956 : Übergreifen des Krankheitsprozesses auf die Gelenke der oberen Extremitäten.
- 1957 : Dez.: Nach einer Erkältung kam es zu einem neuen Schub, deshalb erfolgte am 28.12. die Klinikeinweisung.

BEFUND: (28.12.57)

33 jähriger Patient von gutem EZ. und reduziertem AZ.

Extremitäten:

Handgelenke, besonders rechts, stark geschwollen, heiß und in der Beweglichkeit eingeschränkt. Ellbogen- und Kniegelenke zeigen einen ähnlichen Befund. Zehengrundgelenke: Schwellung, Rötung und starke Schmerzhaftigkeit.

Röntgenbefund:

Fußgelenke: Teilweise Ancylosierung.

Laborbefund:

BKS.: 63/81 mm,

Weltmann: 5 R

Elpho.: Gamma-Glob.: 34,6%

Blutbild: Hgb.: 87%, Ery.: 4.4 Mill., Leukoz.: 8.000

THERAPIE:

Butazolidin: vom 28.12.57 - 18.1.58

Prednison: vom 18. 1.57 - 1.2.58

Camoquin: vom 23. 1.57 - 3.4.58 (tägl. 1 Tabl.)

VERLAUF:

Der sehr heftige polyarthritische Schub ließ sich langsam bessern, Schwellungen und Schmerzen wurden geringer. Die Laborbefunde blieben jedoch noch stark pathologisch. Die Krankenhausbehandlung mußte wegen asozialen Verhaltens des Patienten vorzeitig abgebrochen werden.

Leukozyten: 28.12.57 : 8.000

13.3.58 : 7.000

THERAPEUTISCHER EFFEKT:

Subjektive Besserung mit teilweiser Gelenkabschwellung und deutlicher Schmerzminderung. Laborwerte unverändert (Gamma-Glob.: 36,3%, 11.3.58).

Nebenwirkungen: Keine

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei dem 33 jährigen Patienten handelt es sich um einen akuten Schub einer seit 3 Jahren bestehenden chron. Polyarthrit. Einen Einfluß der Camoquinbehandlung auf die objektive wie subjektive Besserung ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Prednison und Butazolidin nicht zu objektivieren.

Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Behandlung mußte wegen asozialen Verhaltens des Patienten vorzeitig abgebrochen werden.

<u>Sch. Maria</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 10. 4. 94	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	a) Camoquin 11 Monate b) Propoquin 5 Monate
	Besserungsgrad:	III

ANAMNESE :

- 1945 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerz an den Händen. Allmähliches Übergreifen des Krankheitsprozesses auf sämtliche Extremitätengelenke.
- 1959 : Zur Zeit stehen Schmerzen vor allem in den Fingergrundgelenken und in den Sprunggelenken im Vordergrund. Es bestehen starke Wetterempfindlichkeit, Scheu vor Berührung mit kaltem Wasser, morgendliche Gliedersteifheit, allgemeines Krankheitsgefühl etc.

BEFUND : (1.6.59)

65 jährige Patientin von gutem EZ. und reduziertem KZ.

Extremitäten:

Fingergrundgelenke und Handgelenke beiderseits deutlich geschwollen. Finger in ulnarer Deviation. Faustschluß möglich, grobe Kraft deutlich reduziert. Die Beweglichkeit in den Ellbogen- und Sprunggelenken ist, wenn auch schmerzhaft, erhalten.

Röntgenbefund:

Hände: Deutliche Zeichen einer schweren destruierenden Polyarthrit.

Laborbefund:

BKS.: 12/25 mm,

Elpho.: Gamma-Glob.: 23,7%

Latex-Test: +

Blutbild: Hgb.: 84%, Ery.: 4.36 Mill., Leuko.: 7.200.

THERAPIE :

Camoquin: vom 1.6.59 - 1. Mai 60 (1 Tabl. tägl.)

Propoquin: vom 1.5.60 - 30.9.60

VERLAUF :

Aug. 59: Subjektive Besserung, weniger Schmerzen, Gelenkumfänge der Fingergrund- und Handgelenke jeweils um 1 cm geringer.

BKS.: 14/36 mm, Gamma-Glob.: 22,8%.

Sept. : Ende August war es zu einem akuten Rückfall gekommen mit erneuter Schwellung und Schmerzen. Auch jetzt sind die Gelenkumfänge deutlich größer als beim letzten Mal. Die Dosis wird vorübergehend auf 1 1/2 Tabl. pro Tag erhöht, BKS.: 16/32 mm, Alpha₂-Glob. 10,1%,

Gamma-Glob.: 16,2%.

Nov. 59 : BKS.: 24/40 mm, Gamma-Glob.: 16,4%,
Stadus idem. Skleren subikterisch.

März 60 : BKS.: 15/40 mm, Gamma-Glob.: 16,5%.

Mai : Gamma-Glob.: 18,0%, BKS.: 10/28%.

Juni : BKS.: 16/38 mm, die Therapie wird auf Propoquin umgesetzt.

Sept. : Keine wesentliche Besserung, noch Schmerzen in den Handgelenken.
Grobe Kraft noch deutlich herabgesetzt, Latex-Test: +, BKS.: 9/26 mm,
Gamma-Glob.: 17,8%.

Okt. : BKS.: 7/18 mm.

Augenkontrolle:

Comeaeinlagerungsgrad: III

Skleren subikterisch.

Leukozyten:	1. 6.59 : 7.200	28.6.60 : 10.100
	4. 8.59 : 6.600	25.7.60 : 7.500
	23.11.59 : 4.800	12.9.60 : 7.850
	23. 3.60 : 8.700	
	4. 5.60 : 5.400	

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

BKS.: von 12/25 mm - 7/18 mm, Gamma-Glob.: von 23,7% - 17,8%. -

Subjektiv war aber nur eine geringe Besserung zu verzeichnen, auch die Gelenks-
schwellungen sind nach wie vor deutlich.

Besserungsgrad: III

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad III

Skleren: subikterisch

Geringe Leukozytensenkung.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 65 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 14 Jahren beste-
henden schweren Gelenkrheumatismus. Nach deutlicher Besserung kam es im 3.
Behandlungsmonat zu einem Recidiv. Die weitere Behandlung brachte zwar keine
wesentliche Besserung, doch ließ sich der Prozeß stationär halten. Die relativ ge-
ringen pathologischen Laborbefunde haben sich mit Ausnahme des Latex-Testes
normalisiert. Unter Camoquin kam es zu der typ. Corneaeinlagerung vom Grad III,
zu einer subikterischen Verfärbung der Skleren und zu einer vorübergehenden Leu-
kozytensenkung.

<u>Me. Franz</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 18. 1. 1900	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	6 1/2 Monate
	Besserungsgrad:	III

ANAMNESE :

- 1935 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerzen der Sprung- und Handgelenke. Später wurden praktisch sämtliche Extremitätengelenke befallen mit Ausnahme der Hüftgelenke.
- 1958 : Eine zu hoch dosierte Cortisontherapie, die zwar ein erträgliches Allgemeinbefinden erzielte, führte zu hochgradiger Eiweißverarmung und Abmagerung.
- 1959 : Beginn der Camoquinbehandlung im Januar

BEFUND :

58 jähriger Patient von stark herabgesetztem EZ. und AZ. Schweißneigung, Fingertremor.

Extremitäten:

Fingergrundgelenke gerötet und knotig verdickt. Deutliche Schwellung der Handgelenke beiderseits, sowie der Fuß- und Kniegelenke. Die grobe Kraft ist stark herabgesetzt. Fast alle Gelenke schmerzen mehr oder minder stark bei aktiver und passiver Bewegung.

Laborbefund:

BKS.: 60/102 mm,

Elpho.: Alb.: 39,8%

Alb. /Glob.: 0,66

α_1 : 7,5%

Latex-Test: (+)

α_2 : 10,4%

β : 14,5%

γ : 27,8%

Blutbild: Hgb.: 61%, Ery.: 3.18 Mill., Leukoz.: 3.900.

THERAPIE :

Camoquin: vom 14.1. - Dezember 1959

(in den ersten 2 1/2 Mon. nur 1/2 Tabl. pro Tag, später tägl.

1 Tabl., im April und Mai pausiert)

Physikalische Therapie: Januar - Februar 59.

VERLAUF :

April 59: Mit geringer Besserung am 5.4. entlassen.

Juni : Seit 5.4. kein Camoquin mehr. Status idem. Gamma-Glob.: 33,9%, BKS.: 30/61 mm, Corneaeinlagerungen: Grad null.

Juli : Geringe subjektive Besserung. BKS.: 39/72 mm, Gamma-Glob.: 29,3%, Corneaeinlagerungen: Grad I

Sept. : BKS.: 35/63 mm, Gamma-Glob.: 28,2%, Allgemeines Krankheitsgefühl gebessert, sonst Status idem.

Okt. : Gamma-Glob.: 25,8%.

Dez. : BKS.: 42,74 mm, noch deutliche Zeichen rheumat. Aktivität.

Augenkontrolle:

Comea: Einlagerungsgrad I

Skleren: subikterisch

Leukozyten: Januar 59 : 3.900 12.8.59 : 3.800

1.6.59 : 5.300 28.9.59 : 5.200

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

BKS.: praktisch unverändert. Gamma-Glob.: von 33,9% - 25,8%.

Subjektive Besserung.

Besserungsgrad: III

Nebenwirkungen: Corneaeinlagerung: Grad I,

Skleren: subikterisch.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 58 jährigen Patienten handelt es sich um einen seit Jahren bestehenden schweren chron. Gelenkrheumatismus. Die 6 1/2 Monate lang durchgeführte Camoquin-Kur brachte nur geringe subjektive Besserung, jedoch war eine stete Besserung der anfangs stark erhöhten Gamma-Globuline festzustellen. Leider konnte die Therapie nicht lange genug durchgeführt werden. Es kam zu keinem Recidiv.

Die üblichen Corneaeinlagerungen traten bereits nach dem ersten Behandlungsmonat auf.

<u>Pfl. Juliane</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
33 Jahre	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	5 1/2 Monate
	Besserungsgrad:	III

ANAMNESE :

1958 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerz an den Finger- und Fußgelenken.

1959 : Beginn der Camoquinbehandlung. Morgendliche Gliedersteifheit, Wetterempfindlichkeit, starke Müdigkeit etc.

BEFUND : (1. Juni 1958)

33 jährige Patientin von ausreichendem EZ. und reduziertem KZ.

Extremitäten:

Fingergrundgelenke und Interdigitalgelenke geschwollen (Ehering nicht abziehbar). Faustschluß nicht möglich. Schwellung ferner der Knie-, Sprung- und Fußgelenke.

THERAPIE :

Camoquin: vom 1. Juni 1959 - 26.11.1959 (tägl. 1 Tablette)

VERLAUF :

Juli 59 : Anfangs nach Camoquineinnahme Übelkeit und Brechreiz. Nach 4 Wochen habe sich der Zustand plötzlich gebessert, weniger Schmerzen,

größere Beweglichkeit.

Nov. : BKS.: 18/45 mm, Gamma-Glob.: 30,0%, Gelenkschwellungen zurückgegangen (Ehering wieder abziehbar, Faustschluß möglich). Auch morgendliche Gliedersteifheit geringer, nicht mehr so müde. Aber immer noch leichte Gelenkbeschwerden, Wetter- und Kälteempfindlichkeit.

Augenkontrolle:

Cornea: Einlagerungsgrad I

Skleren: subikterisch.

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Gute subjektive Besserung, größere Gelenkbeweglichkeit, weniger Schmerzen.

Besserungsgrad: III

Nebenwirkungen: 1. Corneaeinlagerungen vom Grad I,
2. subikterische Verfärbung der Skleren
3. leichte Magenbeschwerden

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 33 jährigen Patientin handelte es sich um einen seit 1 Jahr bestehenden chron. Gelenkrheumatismus. Die 5 monatige Camoquin-Kur bewirkte eine deutliche subjektive Besserung. Auch die Gelenkschwellungen gingen deutlich zurück. Wie die noch stark patholog. Laborbefunde zeigen, handelte es sich lediglich um eine Besserung.

Nebenwirkungen: Corneaeinlagerungen, Subikt. der Skleren, leichte Magenbeschwerden.

He. Rosa	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 1903	Stadium:	I
	Behandlungsdauer:	3 1/2 Monate
	Besserungsgrad:	III

ANAMNESE :

1958 : Beginn der chronischen Gelenkerkrankungen mit Myalgien.

1959 : Im Frühjahr Schwellung, Rötung und Schmerz der Finger- und Handgelenke. Verlust der groben Kraft, Müdigkeit, Wetterempfindlichkeit, etc.,

BEFUND : (22.7.59)

56 jährige Patientin von gutem EZ_a und reduziertem KZ.

Extremitäten:

Knotige Anschwellung der Fingergrundgelenke, Faustschluß nicht möglich, grobe Kraft deutlich reduziert. Schwellung ferner in den Hand-, Sprung- und Kniegelenken. Patientin kann nur mit Mühe gehen.

Funktionsgrad der Gelenkbeweglichkeit: II - III.

Laborbefund:

BKS.: 19/52 mm,

Weltmann: 3 R

Elpho.: Alb.: 51,5%

Alb./Glob.: 1,07

α_1 : 4,9%

α_2 : 9,1%

β : 11,7%

γ : 19,8%

Latex-Test: +

Blutbild: Hgb.: 83%, Ery.: 3.92 Mill., Leuko.: 5.500 (67% Segment.)

THERAPIE :

Butazolidin: vom 20.7. - 20.8.59

Camoquin: vom 19.8. - 2.12.59 (8 Tage 1/2 Tabl., später 1 Tabl.tägl.)

VERLAUF :

Aug. 59: Am 20. mit geringer Besserung entlassen. Leuko.: 3.200, BKS.: 12/27 mm, Alpha₂-Glob.: 10,4%, Gamma-Glob.: 16,6%. Latex-Test: +

Dez. : Subjektiv etwas besser, größere Gelenkbeweglichkeit, sonst Status idem.
Alpha₂-Glob.: 9,1%, Gamma-Glob.: 18,1%,

Leukozyten: 28. 8.59 : 3.200

2.12.59 : 4.400

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Subjektive Besserung und Besserung der Gelenkbeweglichkeit.

Besserungsgrad: III

Nebenwirkungen: keine

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 56 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 1/2 Jahr manifesten chronischen Gelenkrheumatismus. Die leider nur 3 1/2 Monate durchgeführte Camoquinbehandlung erzielte eine allgemeine subjektive Besserung und eine bessere Gelenkbeweglichkeit.

Ra. Elisabeth

Diagn.:

Prim. chron. Polyarthrit

geb. 13.10.25

Stadium:

II

Behandlungsdauer:

1 Monat

Besserungsgrad:

III.

ANAMNESE :

1945 : Beginn der chronischen Gelenkerkrankung mit Schwellung, Rötung und Schmerzen an den Hand-, Ellbogen- und Schultergelenken. Seit dieser Zeit fast regelmäßig im Herbst ein schweres Recidiv.

1959 : Wegen allgemeiner Verschlechterung erfolgte am 6.1.1959 die Klinikaufnahme, es besteht starke Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Wetterempfindlichkeit.

BEFUND : (6.1.1959)

29 jährige Patientin von mäßigem AZ. und EZ.

Extremitäten:

Schwellung und Druckschmerz der Fingergrundgelenke beiderseits, Faustschluß nicht

vollkommen möglich. Beweglichkeit in beiden Handgelenken stark eingeschränkt, grobe Kraft deutlich herabgesetzt. - In allen übrigen Extremitätengelenken schmerz-
hafte Beweglichkeitseinschränkung.

Laborbefund:

BKS.: 10/44 mm

Elpho.: Alb.: 50,7%

α_1 : 6,7%

α_2 : 7,8%

β : 11,8%

γ : 23,8%

Blutbild: Hgb.: 50%, Erythro.: 2,64 Mill., Leuko.: 4.100.

THERAPIE:

Irgapyrin: vom 6. 1. 59 - 13.1.1959

Butazolidin: vom 13. 1. 59 - 22.1.1959

Camoquin: vom 29. 1. 59 - 3.3.1959

VERLAUF:

Jan. 59 : Mit geringer Besserung am 29.1. entlassen.

März : Subjektiv etwas besser, sonst Status idem. Keine Nebenwirkungen.

April : Patientin erschien nicht mehr zur Nachkontrolle.

THERAPEUTISCHER EFFEKT:

Geringe subjektive Besserung.

Nebenwirkungen: Keine

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei der 29 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 14 Jahren bestehenden chronischen Gelenkrheumatismus. - Da die Patientin zur späteren Nachuntersuchung nicht mehr erschien, konnte die Camoquinbehandlung nur knapp einen Monat lang durchgeführt werden. Erwartungsgemäß war noch keine wesentliche Besserung zu verzeichnen. Nebenwirkungen traten nicht auf.

An. Rosa	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 31.8.26	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	4 Monate
	Besserungsgrad:	III

ANAMNESE:

1954 : Beginn der chronischen Gelenkerkrankung an den Fingergelenken. Bald waren auch Hand-, Sprung- und Kniegelenke befallen. Mehrmalige Krankenhausaufenthalte.

1956 : Vorläufige Invalidisierung. Patientin konnte selbst kleine Arbeiten nicht mehr verrichten.

1959 : Juli Klinikaufnahme.

BEFUND : (14.7.59)

33 jährige Patientin in deutlich reduziertem EZ. und KZ.

Extremitäten:

Mäßige Verdickung der Fingergrundgelenke, Handgelenke deutlich geschwollen, starke schmerzhafteste Beweglichkeitseinschränkung, Atrophie der Mm. interossei, grobe Kraft stark herabgesetzt, Ellbogengelenk: Schwellung und schmerzhafteste Beweglichkeitseinschränkung.

Laborbefund:

BKS.: 27/45 mm

Weltmann: 5 R

Elpho.: Alb.: 53,8%

Alb./Glob.: 1,14

α_1 : 5,8%

α_2 : 9,4%

β : 11,0%

γ : 20,0%

Blutbild: Hgb.: 81%, Ery.: 4 Mill., Leuko.: 4.200 (Segm. 64%)

Röntgenbefund:

Hände: Gelenkspaltverschmälerung, Knochenatrophie, zystische Aufhellungen in der Knochenstruktur.

THERAPIE :

Camoquin: vom 14.7.59 - 25.11.59

(8 Tage 1/2 Tabl. tägl., später 1 Tabl. tägl.)

Salicylamid: vom 14.7. - 27.7.59

VERLAUF :

Aug. 59: Mit Besserung aus der Klinik entlassen.

Nov. : Subjektive Besserung, weniger Schmerzen, grobe Kraft und Gelenkbeweglichkeit gebessert. BKS.: 15/25 mm.

Augenkontrolle: Cornea: Einlagerungsgrad II.

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Subjektive Besserung, weniger Schmerzen, größere Gelenkbeweglichkeit.

BKS. von 27/40 mm auf 15/25 mm. Besserungsgrad: III

Nebenwirkungen: Cornea: Einlagerungsgrad II.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 33 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 5 Jahren bestehenden chron. Gelenkrheumatismus. Eine 4 monatige Camoquinbehandlung brachte eine deutliche subjektive Besserung, auch die Gelenkbeweglichkeit wurde besser. Es bestanden aber weiterhin deutliche Zeichen rheumatischer Aktivität.

<u>Ri. Hugo</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
	Behandlungsdauer:	12 Monate
	Besserungsgrad:	III

ZUSAMMENFASSUNG :

Eine 1 Jahr lang durchgeführte Camoquin-Behandlung brachte wohl eine deutliche Besserung, doch konnte das Krankheitsgeschehen nicht wesentlich beeinflusst werden.

Nebenwirkungen: Corneaeinlagerungen vom Grad II.

<u>Hä. Irene</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 26. 1. 26	Behandlungsdauer:	14 Tage

ZUSAMMENFASSUNG :

Keine prim. Camoquinverträglichkeit. Die Patientin kam leider zu späteren Nachuntersuchungen nicht mehr, sodaß keine Camoquin-Langzeittherapie durchgeführt werden konnte.

<u>Sch. Rosa</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 15. 12. 13	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	3 Monate
	Besserungsgrad:	-

ZUSAMMENFASSUNG :

Die dreimonatige Camoquin-Behandlung führte zu keinerlei Nebenwirkungen. Da gleichzeitig Butazolidin und intraarticul. Cortison-Injektionen zur Anwendung kamen, ließ sich kein sicherer Camoquineffekt nachweisen.

<u>Ki. Josefine</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 20. 1. 12	Stadium:	II - III
	Behandlungsdauer:	1 1/2 Monate
	Besserungsgrad:	III - IV

ANAMNESE :

1947 : Beginn der Gelenkerkrankung mit Schwellung, Schmerzen und Rötung in beiden Kniegelenken. Später griff der Krankheitsprozeß auf die kleinen Fingergelenke, auf Hand- und Ellbogengelenke der oberen Extremitäten über.

1958 Am 25. 2. erfolgte wegen eines neuen Schubes die Klinikeinweisung.

BEFUND : (25. 2. 58)

46 jährige Patientin in gutem EZ. und AZ.

Extremitäten:

Finger in ulnarer Abduktion, rechtes Ellbogengelenk nur bis 160 Grad streckbar. Sämtliche Extremitätengelenke aktiv beweglich, jedoch dabei mehr oder weniger schmerzhaft. Schwellung mäßigen Grades der Fingergrundgelenke.

Laborbefund:

BKS.: 24/45 mm

Weltmann: 5 R

Elpho.: Gamma-Glob.: 24,5%

Blutbild: Ery.: 3.96 Mill., Leuko.: 3.500

THERAPIE:

Camoquin: vom 26.2.58 - 18.4.58 (anfangs 2 Tabl. später 1 Tabl. tägl.)

Physikalische Therapie.

VERLAUF:

Am 18.4.58 mit subjektiver Besserung entlassen. Die Patientin weigert sich jedoch weiterhin Camoquin einzunehmen, da sie jedesmal danach Magenbeschwerden bekommt.

Leukozyten: 6.3.58 : 3.700

22.3.58 : 5.600

11.3.58 : 4.900

14.4.58 : 3.950

THERAPEUTISCHER EFFEKT:

Geringe subjektive Besserung und Schmerzlinderung.

BKS.: von 24/45 mm - 12/32 mm gefallen.

Nebenwirkungen: Magenbeschwerden, die auch bestanden, wenn die Patientin die Tabletten in drei Portionen zwischen Oblaten einnahm.

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei der 46 jährigen Patientin handelt es sich um eine chron. Polyarthritis. Wegen Magenbeschwerden konnte die Camoquinbehandlung plangemäß nicht durchgeführt werden.

<u>Na. Maria</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritis
geb. 2.3.20	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	19 Monate
	Besserungsgrad:	III - IV

ANAMNESE:

1952 : Im Anschluß an eine Entbindung Erkältung mit Schüttelfrost. Etwa 1 Monat später Schwellung, Rötung und Schmerz am linken Mittelfinger, baldiges Übergreifen des rheumatischen Prozesses auf Fingergrundgelenke beider Hände, auf Hand-, Ellbogen- und Kniegelenke und schließlich auch auf die Gelenke beider Füße. Kein Fieber.

1957 : Wegen Verschlechterung des Gelenk- und Allgemeinzustandes erfolgte am 19.11. die Klinikeinweisung.

BEFUND: (19.11.57)

39 jährige Patientin von relativ gutem EZ. aber schlechtem AZ., die nur mit gros-

ser Mühe zu gehen vermag.

Extremitäten:

Schwellung und Schmerzen in den Fingergrund- und Handgelenken beiderseits. Ellbogengelenk geschwollen, nur von 80-160 Grad streckbar. Kniegelenk: Rechts und links sehr schmerzhaft, links nur bis 160 Grad streckbar. Sprung- und Zehengelenke deutlich angeschwollen.

Röntgenbefund:

Hände: Im Bereiche der Handwurzelknochen erhebliche Deformierung und Zerstörung der Gelenke. Cystischer Umbau und chron. Atrophie der Finger-Knochen. Kniegelenke: Schwerste Zerstörungen, wie Gelenkspaltverengung, Knorpeldegeneration, cystischer Umbau, Knochenappositionen etc. Fußgelenke zeigen einen ähnlichen Befund wie die Gelenke der Hände.

Laborbefund:

BKS.: 48/68 mm

Weltmann: 5 R

Elpho.: Alb.: 40,8%

Alb./Glob.: 0,69

α_1 : 7,1%

α_2 : 7,6%

β : 14,9%

γ : 25,6%

Latex-Test: (+)

Blutbild: Hgb.: 77%, Erytr.: %, 89 Mill., Leuko.: 8.900 (75% Segm., 19% Lympho.)

THERAPIE:

Decortin: vom 19.11.57 - 4.12.57

Camoquin: vom 27.11.57 - 30.6.59 (1 Tabl. tägl.)

VERLAUF:

Dez. 57: Die Steroidtherapie brachte bald eine subjektive Besserung.

Jan. 58: Mit Besserung aus der Klinik entlassen. BKS.: 27/55 mm.

März : Alle Gelenke mit Ausnahme des Kniegelenkes sind relativ schmerzfrei und gut beweglich. Die Schwellungen sind ebenfalls deutlich geringer. Wetterempfindlichkeit, Schweißneigung und Fingertremor bestehen weiterhin. BKS.: 10/25 mm, Gamma-Glob.: 22,9%.

Nebenbefund: Unregelmäßigkeit der früher angeblich regelmäßigen Periode.

Aug. : Nach einer Erkältung erneut stärkere Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen. Starke Müdigkeit, die Patientin fühlt sich krank. BKS.: 14/30 mm, Gamma-Glob.: 22,2%.

Sept. : BKS.: 10/22 mm.

Jan. 59 : Während der Wintermonate relativ starke Gelenkbeschwerden, die Patientin benötigt zur Schmerzlinderung tägl. 4 Treupel-Tabl. Kniegelenke geschwollen.

Juni : Patientin fühlt sich schlechter als im Winter. Wetterempfindlichkeit, Schweißneigung, Herabsetzung der groben Kraft. Krankheitsgefühl etc.

bestehen noch. BKS.: 18/41 mm, Gamma-Glob.: 22,8%.

Augenkontrolle:

Skleren nicht verfärbt, Cornea konnte nicht untersucht werden, da die Patientin sich weigerte den Augenarzt aufzusuchen.

Leukozyten: 22.11.57 : 8.900
30.12.57 : 4.300
13. 1.58 : 6.600
31. 3.58 : 5.200
30. 6.59 : 8.500

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Im ersten halben Jahre der Behandlung deutlich subjektive Besserung (Schmerzlin-
derung, Abnahme der Wetterempfindlichkeit etc.). Auch die Gelenke schwellen
ab. Die Patientin konnte nahezu beschwerdefrei gehen. BKS.: vom 48/68 mm -
10/22 mm, Gamma-Glob.: vom 26,6% - 22,2%.

Nach einer Erkältung kam es jedoch zu einem Recidiv, hauptsächlich aller sub-
jektiver Beschwerden, die sich auch durch eine mehrmonatige Camoquinbehand-
lung nicht mehr beseitigen ließen. BKS.: 18/41 mm, Gamma-Glob.: 22,8%.

Besserungsgrad: III - IV

Nebenwirkungen: Unregelmäßigkeit der früher regelmäßigen Periode.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 39 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 6 Jahren bestehen-
den chronischen Gelenkrheumatismus. Die 19 Monate lang durchgeführte Camo-
quinbehandlung brachte in den ersten 6 Monaten eine deutliche subjektive und ob-
jektive Besserung, die jedoch nach einem Recidiv auch nach Weiterbehandlung
von 1 Jahr nicht mehr erreicht werden konnte. Die Camoquintherapie wurde des-
halb abgesetzt.

Ob die vorübergehend beobachtete Unregelmäßigkeit der Periode eine Folge
der Therapie war oder nur eine praeklimakterische Erscheinung, konnte nicht ge-
sichert werden.

Pe. Anna	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 27. 7. 08	Stadium:	III - IV
	Behandlungsdauer:	20 Monate
	Besserungsgrad:	III - IV

ANAMNESE :

- 1953 : Beginn der chronischen Gelenkerkrankung an den Händen.
1954 : Befall beider unterer Extremitäten.
1958 : Eine allgemeine Verschlechterung führte am 17.3. zur Klinikaufnahme
(kleinste Bewegungen verursachten starke Schmerzen, Wetterempfind-
lichkeit, ausgeprägte morgendliche Gliedersteifheit, Schlaflosigkeit,

allgemeine Schwäche etc.).

BEFUND : (17. 3. 58)

50 jährige Patientin von deutlich herabgesetztem AZ. und KZ.

Extremitäten:

Schwellung, Subluxation und ulnare Deviation der Fingergelenke beider Hände. Bewegungen in den übrigen Gelenken der oberen Extremitäten möglich aber schmerzhaft. Grobe Kraft deutlich herabgesetzt, Sprunggelenke beiderseits deutlich geschwollen. Zehen in Hammerstellung.

Röntgenbefund:

Hände: Fingergrundgelenke in Subluxation, Handwurzelgelenke teilweise ankylosiert. Füße: Zehengelenke in Subluxation, deutliche Zeichen eines degenerativen Knochenprozesses.

Laborbefund:

BKS.: 11/30 mm

Weltmann: 7 R

Elpho.: Alb.: 50,0%

Alb./Glob.: 1,4

α_1 : 7,3%

α_2 : 8,4%

β : 8,6%

γ : 24,8%

Latex-Test: (+)

Blutbild: Hgb.: 89%, Erythro.: 4.28 Mill., Leukoz.: 6.700 (10% Eosin.)

THERAPIE:

Camoquin: vom 19.3.58 - Dezember 59

(tägl. 1 Tabl., anfangs 2 Tabl., nicht immer regelmäßig).

Resochin: 2 Monate

VERLAUF:

April 58 : Klinikentlassung mit geringer Besserung.

Juni : BKS.: 10/25 mm, Gamma-Glob.: 28%. Nach Camoquin-Einnahme Magendrücken.

Sept. : BKS.: 11/30 mm, Gamma-Glob.: 30%. Patientin klagt über Hautjucken, kleinmakulöses Hautexanthem, subjektive Besserung, die Patientin braucht kaum noch Schmerztabletten wie früher.

Dez. 58 : Leichte Gewichtszunahme, sonst noch die alten Beschwerden. BKS.: 7/21 mm, Gamma-Glob.: 27%.

März 59 : Status idem. Patientin kommt mit Camoquin aus, kein Recidiv, kein Hautjucken mehr. Therapieversuch mit 1 1/2 Tabl. pro Tag wegen starken Sodbrennens nicht möglich.

Sept. : BKS.: 7/20 mm, Gamma-Glob.: 24,2%.

Dez. : Keine wesentliche Besserung, Camoquin wurde nur unregelmäßig eingenommen. Gamma-Glob.: 27,9

Augenkontrolle:

Cornea: Keine Einlagerungen.

Skleren: subikterisch.

Leukozyten: 19.3.58 : 6.500 24. 9.58 : 6.200
 10.4.58 : 6.600 14.12.58 : 7.450

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Im wesentlichen nur subjektive Besserung.

Besserungsgrad: III - IV

- Nebenwirkungen: 1. subikterische Verfärbung der Haut und der Skleren.
2. Magenbeschwerden, besonders bei einer Dosis von 1 1/2 Tabl. pro Tag.
3. Zeitweise Hautjucken und flüchtiges makuläres Exanthem.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 51 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 5 Jahren bestehenden, schweren Gelenkrheumatismus. Die Therapie, die sowohl infolge von Nebenwirkungen, als auch infolge sozialer Hindernisse erschwert wurde, führte zu einer subjektiven Besserung.

<u>Li. Anna</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit.
4.12.93	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	1 Monat
	Besserungsgrad:	IV

ANAMNESE :

1957 : Beginn der chron. Gelenkerkrankung an den Händen, später Übergreifen des Krankheitsprozesses auf Ellbogen- und Schultergelenke.

BEFUND : (4.2.58)

Starke Bewegungseinschränkung der Hand-, Ellbogen- und Schultergelenke, deutliche Gelenkschwellungen.

Laborbefund:

BKS.: 29/48 mm,

Elpho.: Gamma-Glob.: 27,1%

THERAPIE :

Camoquin: vom 6.2. - 3.3.58

(anfangs 8 Tage lang 2 Tabl., später 1 Tabl. tägl.)

Cortison: Einige Tage lang 10 mg.

VERLAUF :

Die Patientin wurde am 3.3.58 entlassen. Die BKS. war auf 10/25 mm zurückgegangen. Die subjektiven Beschwerden bestanden weiterhin.

Leukozyten: 4.2.58 : 6.000

27.2.58 : 4.300

Nebenwirkungen: Senkung der Leukozyten.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 65 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 1 Jahr bestehen-

den schweren chronischen Gelenkrheumatismus. Die einen Monat lang durchgeführte Camoquintherapie brachte erfahrungsgemäß noch keine Besserung. Da die Patientin nach der Entlassung nicht mehr zu den Nachuntersuchungen erschien, konnte die Behandlung nicht plangemäß weitergeführt werden. Es wurde eine mäßige Senkung der Leukozytenwerte beobachtet.

<u>Fl. Richard</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthrit
geb. 30.7.96	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	2 Monate
	Besserungsgrad:	IV

ANAMNESE:

1957 : Nach einer Grippe Schwellung, Rötung und Schmerzen in den Fingergrundgelenken beider Hände. Einige Zeit später griff der Krankheitsprozeß auch auf Hand-, Ellbogen- und Schultergelenke über, ebenso auf die Gelenke der unteren Extremitäten.

1958 : Im März ein erneuter heftiger rheum. Schub. Es seien erstmals kleine schmerzhaft Knötchen in den Muskeln aufgetreten. Bursitis olecrani. Mai: Da die Behandlung durch den Hausarzt nicht zum Erfolg führte, erfolgte die Klinikeinweisung.

BEFUND: (29.5.58)

Extremitäten:

Schwellung und Schmerzen in den Fingergrund- und kleinen Fingergelenken beider Hände. Faustschluß nicht möglich. Schmerzhaft Bewegungseinschränkung in den Schultergelenken.

Röntgenbefund:

Hände: Deutliche Umbauvorgänge mit zystischen Aufhellungen und fleckigen Entkalkungsherden des Knochens.

Laborbefund:

BKS.: 66/98 mm	Weltmann: 4 R
Elpho.: Alb.: 38,5%	Alb./Glob.: 0,63
α_1 : 7,7%	
α_2 : 11,6%	
β : 12,2%	
γ : 30,0%	

Blutbild: Hgb.: 74%, Ery.: 4.0 Mill., Leuko.: 7.000 (72% Segm., 25% Lympho.)

THERAPIE:

Butazolidin: vom 2.6. - 8.6.58

Camoquin: vom 13.6. - 15.8.58 (tägl. 1 Tabl.)

Physikalische Therapie.

VERLAUF :

Juli 58 : Der Patient wurde nach einmonatiger Behandlung mit subjektiver Besserung am 3.7. entlassen. BKS.: 69/92 mm

August : Akutes Recidiv.

Sept. : BKS.: 97/121 mm, Gamma-Glob.: 32,3%.

THERAPEUTISCHER EFFEKT : Keiner

Nebenwirkungen: Nach Camoquin-Einnahme Magenbeschwerden.

ZUSAMMENFASSUNG :

Es handelte sich bei dem 64 jährigen Patienten um einen seit 1 Jahr bestehenden schweren chron. Gelenkrheumatismus. Die nur 2 Monate lang durchgeführte Camoquinbehandlung konnte, wie zu erwarten war, den Prozeß nicht zum Stehen bringen. Die Behandlung wurde infolge Weigerung des Patienten abgesetzt.

<u>Fi. Harry</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritits
geb. 3.4.13	Stadium:	II
	Behandlungsdauer:	1 Monat
	Besserungsgrad:	IV

ZUSAMMENFASSUNG : (7.8.59)

Bei dem 46 jährigen Patienten handelt es sich um eine schwere Polyarthritits vom Stadium II (BKS.: 71/96 mm, Gamma-Glob.: 27,7%, Schwellungen an den Hand-, Fingergrundgelenken, Ellbogen- und Sprunggelenken). Camoquin wurde gut vertragen. Die einmonatige Behandlung brachte erwartungsgemäß keine wesentliche Besserung. Der Patient erschien zu späteren Nachkontrollen nicht mehr.

<u>Pe. Seraphino</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritits
geb. 23.8.07	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	1 Monat
	Besserungsgrad:	IV

ZUSAMMENFASSUNG : (20.1.59)

Bei dem 52 jährigen Patienten handelt es sich um den ersten Schub eines chron. Polyarthritits (Schwellung, Rötung und Schmerzen in den Fingergrundgelenken, später Befall auch der übrigen Extremitätengelenke. BKS.: 89/117 mm, Alpha₂-Glob.: 13,1%, Gamma-Glob.: 30,6%, Latex-Test: ++). Eine einmonatige Camoquinbehandlung (1 Tabl. pro Tag) wurde gut vertragen. Es kam aber wie zu erwarten, zu keiner wesentlichen Besserung. Wegen der Unzuverlässigkeit des Patienten konnte keine Langzeittherapie durchgeführt werden.

<u>Gro. Hermine</u>	Diagn.:	Prim. chron. Polyarthritits
geb. 11. 3. 09	Stadium:	II - III
	Behandlungsdauer:	1 Monat
	Besserungsgrad:	IV

ZUSAMMENFASSUNG : (27. 7. 59)

Bei der 50 jährigen Patientin handelt es sich um einen typ. chron. Gelenk-rheumatismus (BKS.: 30/50 mm, Gamma-Glob.: 25, 4%). - Camoquin wurde gut vertragen. Da die Patientin nicht zu weiteren Nachuntersuchungen erschien, konnte die geplante Camoquin-Kur nicht durchgeführt werden.

<u>Pf. Renate</u>	Diagn.:	Febris rheumatica
geb. 1. 9. 41	Behandlungsdauer:	4 1/2 Monate
	Besserungsgrad:	-

ANAMNESE :

1957 : Im Herbst trat im Anschluß an eine Grippe eine schmerzhafte Schwellung im linken Kniegelenk auf. Einige Zeit später wurde auch das rechte Kniegelenk befallen.

BEFUND : (10. 1. 58)

17 jährige Patientin von gutem AZ. und EZ. Temp. 38°C

Extremitäten:

Kniegelenke gerötet, heiß und mit deutlicher Schwellung, tanzende Patella. Alle übrigen Gelenke sind unauffällig.

Laborbefund:

BKS.: 89/122 mm	Weltmann: 2 R
Elpho.: Alb.: 38, 8%	Antistreptolysintiter: 300 ASL-OE
α ₁ : 8, 6%	Gelenkpunktat: TBC-negativ
α ₂ : 15, 3%	
β : 13, 0%	
γ : 24, 6%	

Blutbild: Leukoz.: 26.400.

THERAPIE :

Butazolidin, ACTH, Prednisolon (auch intraartikulär)

Camoquin: vom 10. 1. 58 - 15. 5. 58

VERLAUF :

Nach fast 5 monatiger intensiver Butazolidin- und Steroidbehandlung konnte die Patientin schmerzfrei aus der Klinik entlassen werden. Die Kniegelenke waren abgeschwollen, und kein Erguß mehr nachweisbar.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 17 jährigen Patientin handelt es sich um eine Febris rheumatica. Es ist nicht möglich sicher festzustellen, ob die neben der Steroidbehandlung durchgeführ-

te Camoquin-Kur das Krankheitsgeschehen zu beeinflussen vermochte.
Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Ei. Viktoria	Diagn.:	Arthrosis deformans der WS. und Kniegelenke
geb. 25. 3. 13	Behandlungsdauer:	8 Monate
	Besserungsgrad:	IV

ANAMNESE :

1956/57 : Ischialgien und Gliederschmerzen, besonders in den oberen Extremitäten, Rücken- und Kreuzschmerzen.

1958 : Februar: In den letzten Tagen akute Verschlechterung, deshalb erfolgte am 11.2. die Klinikeinweisung.

BEFUND : (11.2.58)

45 jährige Patientin von ausreichendem EZ. und reduziertem KZ., die nur sehr langsam und am Stock zu gehen vermag.

Extremitäten:

Bewegungen in beiden Kniegelenken schmerzhaft eingeschränkt. Alle Bewegungen der mittleren und unteren BWS und LWS verursachen Schmerzen.

Röntgenbefund:

Kniegelenke: Arthrotische Veränderungen, deutliche Knochenatrophie.

WS.: Beträchtliche Verschmälerung der Zwischenwirbelräume.

Laborbefund:

BKS.: 28/45 mm

Elpho.: Alb.: 43,6%

α_1 : 6,4%

α_2 : 12,8%

β : 13,4%

γ : 34,4%

Blutbild: Ery.: 4.92 Mill., Leukoz.: 4.000

THERAPIE :

Camoquin: vom 12.2.58 - 29.9.58 (tägl. 1 Tabl.)

Physikalische Therapie (Februar 1958).

VERLAUF :

Die Beschwerden ließen sich nicht wesentlich beeinflussen, ebenso blieben

nach 8 monatiger Behandlung die Gamma-Globuline noch stark erhöht (27,8%).

THERAPEUTISCHER EFFEKT : Keiner

Besserungsgrad: IV.

Nebenwirkungen: Keine.

Leukozyten: 12.2.58 : 4.000

9.3.58 : 4.900

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 45 jährigen Patientin handelte es sich um eine schwere Arthrosis der Wirbelsäule und der Kniegelenke. Eine 8 monatige Camoquin-Kur beeinflusste das Leiden nicht.

Re. Maria	Diagn.:	Arthrosis deformans der Kniegelenke und der
geb. 9. 12. 91		re. Hüfte
	Behandlungsdauer:	14 Tage

ANAMNESE :

Seit 5 Jahren Schmerzen in der rechten Hüfte und in beiden Kniegelenken.

BEFUND : (11. 1. 58)

An beiden Beinen extreme Bewegungseinschränkung bei Ab- und Adduktion, Innen- und Außenrotation. In Knie- und Hüftgelenken grobe Crepitatio.

Röntgenbefund:

Subluxation des rechten Hüftgelenkes, am Pfannendach schwere degenerative Veränderungen. Kniegelenke: Gelenkspalt von normaler Weite, geringe Randausziehungen, Osteoporose, rundliche Aufhellungen und Verdichtungen in der Knochenstruktur.

THERAPIE :

Butazolidin:	vom 13. 1. - 3. 2. 1958 (2 Tabl. tägl.)
Camoquin:	vom 15. 1. - 3. 2. 1958 (1 Tabl. tägl.)

VERLAUF :

Patientin wurde am 3. 2. 58 in gebessertem Zustand entlassen. Sie kann mit weniger Beschwerden gehen.

Leukozyten:	12. 1. 58 : 4. 650
	31. 1. 58 : 6. 350

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 66 jährigen Patientin handelt es sich um eine schwere Arthrosis deformans des rechten Hüftgelenkes und beider Kniegelenke. Die anfänglich sehr starken Beschwerden ließen sich durch Butazolidin gut beeinflussen. Ob die 14 tägige Camoquinbehandlung irgend einen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen hatte, läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Eine längere Camoquinbehandlung war nicht möglich, da die Patientin zu einer späteren Nachkontrolle nicht erschien. Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

<u>Fi. Madlen</u>	Diagn.:	Arthrosis deformans
geb. 4. 3. 88	Behandlungsdauer:	2 Monate
	Besserungsgrad:	III - IV

ZUSAMMENFASSUNG :

Camoquin wurde 3 Monate, aber von Pausen unterbrochen, eingenommen. Keine Unverträglichkeitserscheinungen oder Nebenwirkungen wurden beobachtet. Subjektiv sei es zu einer Linderung der Beschwerden gekommen.

<u>Wi. Josef</u>	Diagn.:	Chron. Polyarthritis + Panarteriitis nodosa
geb. 13. 3. 13	Stadium:	III
	Behandlungsdauer:	6 Monate
	Besserungsgrad:	III - IV

ANAMNESE :

- 1956 : Der Patient bemerkte im Januar zunehmende Nackensteifigkeit und schmerzhafte Bewegungseinschränkung des Halses. Ebenso Schmerzen in beiden Schulterblättern. - Einige Zeit später schwollen nach einem ausgiebigem Sonnenbad der linke Fuß, besonders aber die Zehengrundgelenke an. Es bestanden Rötung und ziehende Schmerzen. Die Irgapyrinbehandlung durch den Hausarzt war erfolglos. Nach einer späteren erneuten intensiven Sonnenbestrahlung habe der Krankheitsprozeß auch den rechten Fuß und beide Handgelenke ergriffen. Es bestand eine starke Hyperaesthesia der Haut. Der Patient konnte sich wegen der starken Schmerzen in fast allen Extremitätengelenken kaum mehr rühren. Eine stationäre Decortinbehandlung brachte Besserung.
- Im Dezember desselben Jahres wurde ein 2. Krankenhausaufenthalt nötig, da sich nach einer Zahnextraktion der Zustand akut verschlechterte. Nach 3 Monaten konnte der Patient lediglich gebessert entlassen werden. Die Laborbefunde waren jedoch stark pathologisch (Gamma-Glob. : 32%).
- 1957 : Im Dezember 3. Krankenhausaufnahme, da nach einer Elektro-Massage eine erneute Verschlechterung eingetreten war. Neben den Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen besteht ein sehr heftiges Hautbrennen der Füße und Unterschenkel im Vordergrund der Beschwerden. Daneben bestehen auch Paraesthesien. Der Patient mußte seit der letzten Krankenhauserlassung laufend mindestens 2 Tabl. Irgapyrin tägl. einnehmen, um einen einigermaßen erträglichen Allgemeinzustand zu erreichen.

BEFUND : (16. 12. 57)

43 jähriger Patient von herabgesetzten EZ. und AZ., der nur mit großer Mühe zu gehen vermag. Schweißneigung, Lidflattern, Fingertremor. Reflexe lebhaft.

Extremitäten:

Finger-, Hand- und Ellbogengelenke stark schmerzhaft und deutlich angeschwollen.

Finger in ulnarer Abduktion. Die Gelenke der unteren Extremität zeigen einen ähnlichen Befund.

Entlang der Arteria brachialis sind im Bereich der Bicepslogen knötchenförmige Auftreibungen zu tasten. An den stark pulsierenden Aa. dors. pedis ebenfalls kleine Knötchen tastbar. Beide Unterschenkel und Füße sind außerordentlich berührungsempfindlich.

Röntgenbefund:

Füße: Fleckige Atrophie, Ancylosierung im Bereiche der Tarso-Metatarsalgelenke.

Oszillogram:

Deutliche Durchblutungsstörungen der Aa. tib. post. und dors. pedis zu erkennen.

Biopsie:

Teils zellige, teils faserige Proliferation, fibrinoide Degeneration und Nekrose in allen Wandschichten der Gefäße.

Laborbefund:

BKS.: 76/100 mm

Weltmann: 8 R

Elpho.: Alb.: 32,2%

Alb./Glob.: 0,48

α_1 : 7,3%

α_2 : 10,2%

β : 10,4%

γ : 34,8%

Blutbild: Hgb.: 80%, Ery.: 4.41 Mill., Leukoz.: 9.800 (79% Segm., 10% Lympho.)

THERAPIE:

Irgapyrin: vom 16.12.57 - 21.1.58

Camoquin: vom 16.12.57 - 22.9.58 (tägl. 1 Tabl.)

Physikalische Therapie (Dezember 57 und Januar 58)

VERLAUF:

Jan. 58: Die deutlichen Auftreibungen der Arterien bildeten sich zurück, die Schmerzen wurden erträglicher. Im ganzen aber nur langsame Besserung. Am 31.1. Klinikentlassung.

März: Deutliche subjektive Besserung: Das Brennen der Beine hat nachgelassen, Appetit besser, Patient kann wieder schlafen und wieder, wenn auch langsam, gehen. Außerdem ist eine geringe Gewichtszunahme zu verzeichnen. Die Gefäßknötchen sind noch tastbar, aber deutlich verkleinert. BKS.: 32/65 mm.

Mai: Gelenkschwellung geringer, Patient vermag seinen Ehering wieder vom Finger abzuziehen. Seit 3 Wochen besteht ein etwa walnußgroßer schmerzender Erguß der Bursa olecrani rechts. Der Patient braucht, um schmerzfrei zu sein, tägl. zusätzlich eine Tabl. Irgapyrin. Früher hatte er bis zu 5 Tabl. benötigt. Gamma-Glob.: 34,2%.

Juli: Gamma-Glob.: 38,7%.

Sept.: Die alten Beschwerden bestehen noch, ebenso der Schleimbeutelerguß. BKS.: 34/68%, Gamma-Glob.: 37,2%.

Nov. : Da der Patient von der Therapie keine überzeugende Wirkung verspürte, ging er auf eigene Faust zu einem Homöopathen.

Febr. 59 : Erneute Klinikeinweisung wegen zunehmender Uraemie. Am 14. 2. Exitus letalis.

Sectionsbefund: Generalisierte Panaerteriitis nodosa. Niere: Zahlreiche endangitische Gefäßverschlüsse.

Leukozyten :	16.12.57 : 9.800	20.2.58 : 12.050
	10. 1.58 : 11.200	22.9.58 : 20.250
	31. 1.58 : 10.600	

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Die anfänglich beobachtete Besserung beschränkt sich im wesentlichen auf das subjektive Befinden. Der Patient brauchte nach 4 Behandlungsmonaten nur noch eine an Stelle von früher fünf Tabl. Irgapyrin. Wir konnten außerdem eine teilweise Abschwellung der Gelenke beobachten. BKS.: von 76/100 mm - 34/68 mm. Die Gamma-Globuline blieben um Werte von ca. 35% unverändert erhöht.

Besserungsgrad: III - IV.

Nebenwirkungen: Keine

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 43 jährigen Patienten handelt es sich um eine seit 2 Jahren bestehende chron. Polyarthritis kombiniert mit einer Panarteriitis nodosa. Die rheum. Beschwerden ließen sich durch die eingeschlagene Therapie zwar anfangs deutlich bessern, auch glaubten wir eine Verkleinerung der Gefäßknötchen feststellen zu können, es erfolgte jedoch später eine allgemeine Verschlechterung. Der arteriitische Prozeß führte 1 Jahr nach Diagnosestellung zu einer tödlich endenden Uraemie.

Wie weit der rheumatische bzw. panarteriitische Prozeß durch eine Camoquinbehandlung zu beeinflussen gewesen wäre, läßt sich leider nicht sicher feststellen, da der Patient aus begreiflicher Ungeduld nach 4-5 Behandlungsmonaten das Medikament nur noch unregelmäßig und schließlich gar nicht mehr einnahm. Die anfängliche gute Besserung ermutigt aber, bei einem ähnlichen Fall, dieselbe Therapie einzuschlagen, solange sich für dieses bisher unheilbare Leiden kein besserer therapeutischer Weg anbietet.

<u>Bi. Jakob</u>	Diagn.:	Endangitis obliterans
geb. 4.7.08	Behandlungsdauer:	8 Tage

ANAMNESE :

Seit 2 Jahren zunehmende Müdigkeit beim Gehen. Seit 1 Jahr muß der Patient nach einer Gehstrecke von ca. 500 m wegen stechender Wadenschmerzen stehen bleiben. Heute kann er nurmehr 50 m ohne zu pausieren gehen. Die Schmerzen verschwinden beim Stehenbleiben nach 3-4 Minuten. Der Patient gibt ferner an, während des Krieges Erfrierungen an den Zehen erlitten zu haben. Nikotin: 20 Zigaretten pro Tag.

BEFUND : (16.4.58)

Bein- und Fußpulse fehlen rechts vollkommen, nur der Puls der Arteria femoralis ist erhalten.

THERAPIE :

Camoquin: vom 23.6. - 30.6.58 (2 Tabl. tägl.)

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 50 jährigen, sehr nervösen Patienten handelt es sich um eine Endangitis obliterans. Der Versuch einer Camoquintherapie mußte abgebrochen werden wegen starker Magenbeschwerden und Erbrechens nach Verabreichung des Medikamentes.

<u>Sch. Rudolf</u>	Diagn.:	Endangitis obliterans
geb. 27.6.14	Behandlungsdauer:	4 Tage

ANAMNESE :

Seit einigen Monaten beobachtet der Patient Wadenschmerzen beim Gehen, die ihn nach ca. 500 m zum Stehenbleiben zwingen. - Der Patient gibt ferner an früher häufig Anginen gehabt zu haben, er war 4 Jahre in russischer Gefangenschaft. Nikotin: 12 Zigaretten am Tag.

BEFUND : (1.8.58)

Arteria dorsalis pedis beiderseits nicht zu tasten. Arteriographie: Deutlicher Gefäßabbruch in der linken Arteria femoralis, generalisierte gröbere Intimaveränderungen.

THERAPIE :

Camoquin: vom 2.8.58 - 6.8.58 (tägl. 1 Tablette)

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei dem 44 jährigen Patienten handelt es sich um eine Endangitis obliterans. Eine Camoquintherapie konnte nicht durchgeführt werden, da der Patient sich auf Anraten "eines guten Freundes" weigerte, irgendwelche Tabletten einzunehmen.

<u>Eg. Therese</u>	Diagn.:	Erw. haemolyt. Ikterus und Thrombopenie
geb. 1.6.45	Behandlungsdauer:	11 Monate
	Besserungsgrad:	I - II

ANAMNESE :

1958 : Februar: Wurmkur mit Vermicym. - Die Patientin fühlte sich seit dem Winter müde und leistungsschwach und war sehr blaß. - April: Skleren-Ikterus mit Braunverfärbung des Urins, der Stuhl sei von normaler Farbe gewesen. Schmerzen im linken Oberbauch. Am 19. Mai erfolgte die Klinikaufnahme.

BEFUND : (19.5.58)

13 jährige blasse Patientin von mäßigem AZ. und gutem EZ. Sklerenikterus. Deutliche Milzvergrößerung.

Laborbefund:

BKS.: 104/110 mm

Gamma-Glob.: 26%

Coombs-Test: a) direkt: 1:64 +

b) indirekt: -

Blutbild: Hgb. 35%, Erythro.: 1.5 Mill., Reticulocyten: 228‰,

Leukozyten: 7.000, Thrombozyten: 62.000

Starke Vermehrung des indirekten Serumbilirubins.

THERAPIE :

ACTH + Volin + Bluttransfusionen. (1958)

Camoquin: vom 13.1.59 - 31.12.59

VERLAUF :

Am 29.7.58 in gebessertem Zustand entlassen. Hgb.: 69%, Eryth.: 3.38 Mill., Serumbilirubin unter 1 mg%

August : Gamma-Glob.: 27%, BKS.: 101/111 mm, Hgb.: 69%, Erythro.: 3.58 Mill. Erneute Klinikaufnahme, Therapie: Volon und ACTH.

Sept. : Am 20. im gebessertem Zustand entlassen. Hgb.: 76%, BKS.: 69/77 mm.

Jan. 59 : Milz noch einen Querfinger vergrößert, Hgb.: 50%, Eryth.: 2.4 Mill., Ret.: 46‰, Leukozyten: 3.600, U'gen: +, BKS.: 120/129 mm. Therapie: ACTH vom 13.1. - 31.1.59, Camoquin: ab 13.1. - erst eine halbe Tabl. tägl., dann jeweils eine Tablette.

Mai 59 : Hgb.: 76%, Erythro.: 3,7 Mill., Leuko.: 5.500, Thromb. 92.000, Gamma-Glob.: 29,6%, BKS.: 98/103 mm. Milz: 2 Qf vergrößert. Volon und ACTH werden abgesetzt.

August : BKS.: 35/62 mm, Elpho.: Gamma-Glob.: 24,6%, Hgb.: 81%, Erythro.: 3.88 Mill., Leuko.: 5.100, Thrombo.: 132.000, Ret.: 16‰, Gesamtbilirubin: 0,64 mg%, Direkter Coombs-Test: 1-32+ Milz nicht mehr vergrößert tastbar. Patientin fühlt sich wohl.

Dez. 59: Patientin fühlt sich weiterhin gut, keine Müdigkeit mehr, leistungsfähiger. Hgb.: 86%, Erythro.: 4,50 Mill., Leuko.: 7.600, BKS.: 19/43 mm, Gamma-Glob.: 25,9%, Camoquin wurde immer gut vertragen.

Augenkontrolle : Cornea: keine Einlagerungen.

Leukozyten: Jan. 59 : 3.600

Mai : 5.500

Aug. : 5.100

Dez. : 7.600

THERAPEUTISCHER EFFEKT :

Deutliche subjektive wie objektive Besserung, keine Müdigkeit mehr, gut arbeitsfähig etc.. Die Milzvergrößerung hat sich vollständig zurückgebildet.

Hgb.: von 50% - 86%, Erythro.: von 2.5 Mill. - 4.5 Mill., Ret.: von 46‰ - 16‰., Leuko.: von 3.600 - 7.600, Thromboz.: von 92.000 - 132.000, BKS.: von 120/129 mm - 19/43 mm, Gamma-Glob.: von 29,6% - 25,9%, direkt. Coombs-Test: von 1:64 + - 1:32 +, Besserungsgrad: I - II.

Nebenwirkungen: Ø

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 14 jährigen Patientin handelte es sich um einen seit 1 Jahr vor Therapiebeginn bestehenden haemolytischen Ikterus. Eine einjährige Cortison-ACTH-Behandlung vermochte das Krankheitsbild nur geringgradig zu bessern. Die anschließende 11 Monate lange Behandlung mit Camoquin erreichte überraschenderweise aber eine hervorragende Besserung: Die Erythro. stiegen von 2.5 Mill./cmm auf 4.5 Mill.; die Leukozyten von 3.600 auf 7.000/cmm; die Thromboz. von 92.000 auf 132.000. Die mit 120/129 mm stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit fiel auf 19/43 mm. Die Gamma-Glob. Fraktion der Elektrophorese von 29,6% auf 25,9%, selbst der direkte Coombs-Test sank von 1 : 64 + auf 1 : 32. Die vorher stets müde und leistungsschwache Patientin fühlte sich wieder gesund und kräftig. -

Ob die Camoquintherapie wirklich diese frapierende Besserung bewirkte oder ob es nur eine zufällige Parallelität war, läßt sich nicht beweisen. Die Tatsache aber, daß 1. eine einjährige ACTH-Cortisontherapie keine wesentliche Besserung erzielen konnte und 2. bereits wenige Monate nach Absetzen der Camoquintherapie es zu einem schweren Recidiv kam, läßt die Camoquinwirkung doch sehr wahrscheinlich erscheinen. Auf jeden Fall sind auf Grund dieser Beobachtung weitere Therapieversuche gerechtfertigt.

Ha. Elli	Diagn.:	Thrombopenische Purpura
geb. 12.1.35	Behandlungsdauer:	3 Wochen

ANAMNESE :

1958 : Die Patientin wurde seit 1/2 Jahr wegen Nervosität und "Blutstauungen" mit sedierenden Medikamenten behandelt (Belladonal, Bellaform, Sedovegan, hiervon etwa 2-4 Tabl. tägl.). Vor 14 Tagen traten am ganzen Körper kleine bis handtellergroße subkutane Blutungen auf, außer dem Nasen- und Zahnfleischbluten.

ZUSAMMENFASSUNG : 21.6.58

Bei der 23 jährigen Patientin hatte sich nach Medikamentenabusus eine typische thrombopenische Purpura entwickelt. Thrombozyten: 5.000, Faktor VIII, IX, X waren normal. Sternalausstrich: Lebhaft Proliferation der Megakaryozyten. Neben ACTH und Corticosteroiden wurde 3 Wochen lang auch Camoquin verabfolgt (in der 1. Woche 2 Tabl., in der 2. und 3. Woche 1 Tabl. pro Tag). Da sich kein sichtbarer Erfolg einstellte, wurde Camoquin abgesetzt, um eine zusätzliche Schädigung zu vermeiden. Nebenwirkungen traten nicht auf.

<u>Ha. Anna</u>	Diagn.:	Haemolyse bei Kälte-Agglutininen
geb. 25. 7. 17	Behandlungsdauer:	(4 Monate)
	Besserungsgrad:	IV

ANAMNESE :

- 1946 : Im Anschluß an eine atyp. Viruspleuonomie kam es zur Kälteagglutininbildung im Blut. - Seither ständig anaemisch, müde, im Winter bildeten sich am ganzen Körper blaue Flecken, ebenso bei Berührung der Hände mit kaltem Wasser. Der Urin ist im Winter rötlich verfärbt.
- 1959 : Im Juli wird wegen allgemeiner starker Verschlechterung als Ultima ratio eine Camoquinbehandlung versucht.

BEFUND : (Juni 1959)

Hgb.: 66%, Ery.: können wegen sofortiger Agglutination nicht gezählt werden. Direkter Coombs-Test: 1:128 (+), Kälteagglutinine: 1:2000.

THERAPIE :

Camoquin: vom 15. 7. - 1. 12. 59 (2x 1/4 Tabl. pro Tag, aber unregelmäßig)

VERLAUF :

Dez. 59: 8 Tage nach Camoquineinnahme kommt es zu starker Übelkeit, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Ekel vor jeglicher Speise. Wenn die Patientin daraufhin 14 Tage mit der Therapie pausiert, bessern sich diese Symptome wieder.

Hgb.: 48%, keine Beeinflussung des Grundleidens.

THERAPEUTISCHER EFFEKT : Keiner

Nebenwirkungen: Starke Übelkeit, auch wenn nur 1/2 Tablette am Tag eingenommen wird. Die Therapie ist deshalb nicht möglich.

ZUSAMMENFASSUNG :

Bei der 42 jährigen Patientin handelt es sich um eine schwere Haemolyse durch Kälte-Agglutininbildung. Eine Camoquintherapie war nicht möglich, da es auch bei niederer Dosis zu starken Nausea-Symptomen kam.

<u>Sa. Ina</u>	Diagn.:	Morbus Sjögren
geb. 25. 11. 90	Behandlungsdauer:	1. Camoquin: 24 Monate
		2. Propoquin: 4 Monate
	Besserungsgrad:	III

ZUSAMMENFASSUNG : (20. 9. 60)

Bei der 69 jährigen Patientin handelt es sich um einen seit 1 Jahr bestehenden Morbus Sjögren (sehr trockener Mund und Rachen, sog. Fäddchen-Keratitis mit Sehstörungen, starke Müdigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl).

Die BKS. ging von 40/65 mm (16. 12. 57) auf 3/15 mm (20. 9. 60) zurück. Auch Gamma-Glob. war am Ende der Behandlung mit 17% im Bereiche der Norm. Die Patientin gab an, eine deutliche subjektive Besserung zu fühlen, wenn Sie Camo-

quin bzw. Propoquin einnehme. Die Fädchen-Keratitis war aber nach wie vor nachweisbar. Ob Camoquin wirklich den Krankheitsprozeß beeinflussen konnte, läßt sich nicht mit Gewißheit feststellen. Es kam jedenfalls zu keiner Verschlechterung. Als Nebenwirkungen wurden Magenbeschwerden und eine Corneaeinlagerung vom Grad III beobachtet.

II. Literaturverzeichnis

1. Moll, W.: Klinische Rheumatologie (1958, S.Karger, Basel)
2. Basnuevo, J.G. u. Sotolongo, F.: Rev.med.trop.parasitol.Habana, 2 (1946), 187
3. Basnuevo, J.G.: Rev.Kuba med. trop.: 5 (1949), 29
Crane, Bush und Chung Huei-Lan
4. Knox, M.: J. Investigat. Dermat.: 22 (1954), 11, Cahn und andere
5. Page, F.: Lancet 2 (1951), 755, Goldmann und andere Autoren
6. Brennecke, F.E.: Alving, A.S.: J. Laborat. Clin. Med. 38 (1951) 795
7. Freedman, A. u. Bach, F.: Lancet 263 (1956) 321
8. Haydu, G.G.: Am.J. Med.Sc. 225 (1953) 795
9. Forestier, J.: Rev.Rheumat. 21 (1954) 359
Rinehart, R.E.: Northw.Med. 54 (1955) 165
Freedman, A.: Ann Rheumat. Dis. 15 (1956) 251
Bagnall, W.A.: Canad.Med. Ass.J. 77 (1957) 182
10. Medizin und Chemie (Bayer) Band V (1956) 174
11. Siehe 26
12. Siehe 25b
13. Persönliche Mitteilung von R. Marx, München, 1960
14. Siehe 25b
15. Haydu, G.G.: Am.J. Med.Sc. 225 (1953) 71
16. Brennecke, F.E. u. Alving, A.S.: J. Laborat. Clin. Med. 38 (1951) 795
17. Lange, A. und Haberland, G.: Zeitschrift für Hygiene 145 (1958) 367
18. Knedel, M.: Resochin-Symposion, Leverkusen, 7. -8.11.58
19. Haberland, G.: Resochin-Symposion, Leverkusen, 7. -8.11.58
20. Kurnick, N.B.: A.M.A. Int. Med. 79 (1956) 562
21. Engest, A.: Acta.rheum.scand. 4 (1958) 28
22. Siehe 21

23. Schlegel, B.: Resochin-Symposion, Leverkusen 7. -8. 11. 58
24. Bagnall, W.: Canad. Med. Ass. J. 77 (1957) 182
24. a. Braunsteiner, A.: Wiener Zeitschrift f. inn. Med. 6, 39 (1958) u. andere
25. b. Cohen, A.: Arthr. and Rheum. Vol. 1. No. 4, August, (1958)
26. Bäumer, A. u. Schwiete, W.: Med. Klinik 53 (1958) 298
27. Sliwka, P. Die med. Welt Nr. 38 (1960) S. 1992
28. Thies, W.: Therapeut. Berichte, Bayer 2 (1958)
29. Hobbs, H. E., Sorbsby and A. Freedman, Lancet (1959) 2, 478
30. Thies, W.: Therapeut. Berichte, Bayer, 2, (1958) 53
31. Richter, R. u. Tat. L.: Zschr. Haut-Geschlechtskrh. 19 (1955) 211
Burkhalter, J. H.: J. Am. Chem. Soc. 72 (1946) 1894
32. Dem Buch "Klinik und Therapie" des P. Ch. P. 1954 von Fellingner-Schild entnommen
33. Cavelti: Arch. Pathol. 44 (1957) 1, 13
34. Cecil, R. L.: Amer. J. med. Sci. 181 (1931) 12
35. Waaler, E.: Acta Path. microbiol. scand. 17 (1940) 172
36. Singer, J. M. u. Plotz, C. M.: Amer. J. Med. 21 (1956) 888
37. Müller, Eberhard, H. J.: Deutsche med. Wochenschrift 84 (1959) 719
38. Nijar, V.: Biochim, Biophys. Acta 20 (1956) 158
39. Bleil, C. D.: Arch. of. Dermatology 77 (1958) 106
40. Hobbs, H. E. und Calnan, C. D.: Lancet, 7, Juni (1958) 53
41. Pau, H. u. A. Bäumer: Klin. Mbl. (1959) 362

Herrn Professor Dr. Rudolf Marx möchte ich für die liebenswürdige Überlassung des Themas, für seine Anregungen und jederzeit hilfsbereite Unterstützung, sowie dafür meinen ergebensten Dank aussprechen, daß er es mir ermöglichte, in seinem Labor und, dank der Großzügigkeit von Direktor Professor Dr. H. Schwiegk, an der I. Medizinischen Klinik der Universität Münchens die Arbeit durchzuführen.

An dieser Stelle sei auch Frau Dr. Toni Meisner, Fachärztin für Augenheilkunde, gedankt, die freundlicherweise die während der Durchführung der Arbeit notwendig gewordenen Augenuntersuchungen vornahm.

Lebenslauf

Am 15. April 1936 wurde ich, Peter Brech, als Sohn des Arztes Dr. med. Andreas Brech und seiner Ehefrau Emma, geb. Köhler, in Schweinfurt/Bayern geboren.

Die 4-klassige Volksschule besuchte ich von meinem 6. Lebensjahr an in Schweinfurt. Vom September 1946 bis September 1949 war ich Schüler des Humanistischen Gymnasiums Münnerstadt, vom September 1949 an Schüler des Humanistischen Gymnasiums Schweinfurt. Hier unterzog ich mich im Juni 1954 erfolgreich der Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1954 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Im April 1957 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Das Staatsexamen der Medizin legte ich erfolgreich im Juli 1960 an der Münchner Universität ab.

Seit Oktober 1960 arbeite ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses St. Joseph in Schweinfurt.

